

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

19.10.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日      2003年10月15日  
Date of Application:

RECD 09 DEC 2004

出願番号      特願2003-355716  
Application Number:  
[ST. 10/C]:      [JP2003-355716]

WIPO      PCT

出願人      財団法人大阪産業振興機構  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月25日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川

洋

**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** 6632003JP  
**【提出日】** 平成15年10月15日  
**【あて先】** 特許庁長官殿  
**【国際特許分類】** C12N 15/00  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 兵庫県西宮市樋之池町 27-15-103  
**【氏名】** 山▲崎▼ 義光  
**【特許出願人】**  
**【識別番号】** 801000061  
**【氏名又は名称】** 財団法人大阪産業振興機構  
**【代理人】**  
**【識別番号】** 100065215  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 三枝 英二  
**【電話番号】** 06-6203-0941  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100076510  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 掛樋 悠路  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100086427  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 小原 健志  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100099988  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 斎藤 健治  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100105821  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 藤井 淳  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100099911  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 関 仁士  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100108084  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 中野 瞳子  
**【手数料の表示】**  
**【予納台帳番号】** 001616  
**【納付金額】** 21,000円  
**【提出物件の目録】**  
**【物件名】** 特許請求の範囲 1  
**【物件名】** 明細書 1  
**【物件名】** 図面 1  
**【物件名】** 要約書 1

**【書類名】特許請求の範囲****【請求項1】**

表1～9のいずれかの表に記載する、負（抵抗性）の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

**【請求項2】**

表10記載の遺伝子多型群、表11記載の遺伝子多型群、表12記載の遺伝子多型群、表13記載の遺伝子多型群、表14記載の遺伝子多型群、表15記載の遺伝子多型群、表16記載の遺伝子多型群、表17記載の遺伝子多型群、及び表18記載の遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、請求項1に記載の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

**【請求項3】**

さらに、表1～9のいずれかに記載する、正（感受性）の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型またはそのセットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、請求項1または2に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

**【請求項4】**

表19記載の遺伝子多型群、表20記載の遺伝子多型群、表21記載の遺伝子多型群、表22記載の遺伝子多型群、表23記載の遺伝子多型群、表24記載の遺伝子多型群、表25記載の遺伝子多型群、表26記載の遺伝子多型群、及び表27記載の遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、請求項3に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

**【請求項5】**

表28に記載する99個の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、請求項1乃至4のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

**【請求項6】**

被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて動脈硬化性疾患に対する抵抗性を評価するために使用される、請求項1または2に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

**【請求項7】**

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットである請求項6に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

**【請求項8】**

被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて動脈硬化性疾患に対する抵抗性及び感受性を評価するために使用される、請求項3乃至5のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

**【請求項9】**

被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて得られた負の関連性または正の関連性に対する偏度から、被験者について動脈硬化性疾患に対する危険度の高低を評価するために使用される、請求項3乃至5のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

**【請求項10】**

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットで

あり、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットが、表1～9のいずれかに記載される正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも1つのセットである、請求項8または9に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【請求項11】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化性疾患例、それ以外を非動脈硬化性疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型セットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【請求項12】

(b) 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、  
を有する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項13】

(b') 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット、並びに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、及び

(c) (b')の結果から、検出した遺伝子多型のセットについて、負の関連性と正の関連性とを対比してその偏度を算出する工程  
を有する請求項12に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項14】

更に、(d) 得られた偏度から動脈硬化性疾患危険度を評価する工程を有する請求項13に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項15】

遺伝子多型のセットに固有の動脈硬化危険度に基づいて、被験試料の遺伝子多型の組合せから、被験者について動脈硬化性疾患罹患の危険度を決定する工程を有する、請求項12乃至14のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項16】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットである請求項12乃至15のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項17】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、表1～9のいずれかに記載される正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型又はそのセットである請求項13乃至15のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項18】

工程(b)または(b')に先立ち、(a)被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する請求項12乃至17のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項19】

検出工程(a)が、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる2または3以上の遺伝子多型を対象とした検出工程である請求項18に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項20】

検出工程（a）が、表10～18から選択されるいづれかの表に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程を有するものである請求項18または19に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項21】

検出工程（a）が、表10及び表19記載の遺伝子多型、表11及び表20記載の遺伝子多型、表12及び表21記載の遺伝子多型、表13及び表22記載の遺伝子多型、表14及び表23記載の遺伝子多型、表15及び表24記載の遺伝子多型、表16及び表25記載の遺伝子多型、表17及び表26記載の遺伝子多型、または、表18及び表27記載の遺伝子多型の存在を検出する工程である請求項18または19に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項22】

検出工程（a）が、請求項1～11のいづれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である請求項18乃至21のいづれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項23】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである、請求項13乃至22のいづれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【請求項24】

動脈硬化疾患例および非動脈硬化疾患例の集団が、いざれも糖尿病であって、心筋梗塞歴がない疾患例の集団である請求項23に記載する動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【請求項25】

検出した遺伝子多型が、2または3の遺伝子多型のセットを有するものである請求項12乃至24のいづれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【請求項26】

環境因子に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該環境因子の情報から該環境因子による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む、請求項12乃至25のいづれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【請求項27】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該頸動脈内膜中膜複合体肥厚度から頸動脈内膜中膜複合体肥厚度による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む請求項12乃至26のいづれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【請求項28】

(1) 被験試料において検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、  
(2) (1)の結果に基づき、被験試料における動脈硬化性疾患抵抗性因子を顕在化させる工程、  
を有する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【請求項29】

顕在化工程（2）が、被験試料において検出された遺伝子多型又はそのセットが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットのいづれかに該当するか否かで表される請求項28に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

**【請求項 30】**

被験試料において検出された遺伝子多型が、表10～18から選択されるいづれか1つの表に記載される遺伝子多型の2以上を含むものである請求項28または29に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

**【請求項 31】**

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいづれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットである請求項28乃至30のいづれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

**【請求項 32】**

工程(1)に先立ち、(0)被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する、請求項28乃至31のいづれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

**【請求項 33】**

検出工程(0)が、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる少なくとも2の遺伝子多型を対象とした検出工程である、請求項32に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

**【請求項 34】**

検出工程(0)が、表10～18から選択されるいづれかの表に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程を有するものである、請求項32または33に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

**【請求項 35】**

検出工程(0)が、請求項1～11のいづれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である請求項32乃至34のいづれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

**【請求項 36】**

被験試料が、糖尿病であって心筋梗塞病歴がない被験者の生体試料である、請求項28乃至35のいづれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

**【請求項 37】**

(1') 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット、並びに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、及び  
(2') (1')の結果に基づき、被験試料における動脈硬化性疾患抵抗性因子または感受性因子を顕在化させる工程、  
を有する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

**【請求項 38】**

さらに、(3)被験試料について顕在化された動脈硬化性疾患抵抗性因子と感受性因子との偏度を算出する工程  
を有する、請求項37に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

**【請求項 39】**

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいづれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、表1～9のいづれかに記載される正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型又はそのセットである請求項37または38に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

**【請求項 40】**

工程(1')に先立ち、(0')被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する、請求項37乃至39のいづれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

**【請求項 41】**

検出工程(0')が、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる少なくとも3の

遺伝子多型を対象とした検出工程である、請求項40に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

**【請求項42】**

検出工程(0')が、表10及び表19記載の遺伝子多型、表11及び表20記載の遺伝子多型、表12及び表21記載の遺伝子多型、表13及び表22記載の遺伝子多型、表14及び表23記載の遺伝子多型、表15及び表24記載の遺伝子多型、表16及び表25記載の遺伝子多型、表17及び表26記載の遺伝子多型、または、表18及び表27記載の遺伝子多型の存在を検出する工程である、請求項40または41に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

**【請求項43】**

検出工程(0')が、請求項1～11のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、検体試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である請求項40乃至42のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

**【請求項44】**

被験試料が、糖尿病であって心筋梗塞病歴がない被験者の生体試料である、請求項37乃至43のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

**【請求項45】**

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型またはそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られる、請求項37乃至44のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

**【請求項46】**

表1～9のいずれかに記載する、負(抵抗性)の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む動脈硬化性疾患抵抗性の遺伝子多型検出用遺伝子マーカー。

**【請求項47】**

表1～9のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型、及び正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型またはそのセットを構成する遺伝子多型を含む動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型又は感受性遺伝子多型検出用遺伝子マーカー。

**【請求項48】**

表1～9のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型分析用キット。

**【請求項49】**

表1～9のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子並びに正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子をそれぞれ特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型または感受性遺伝子多型分析用キット。

**【請求項50】**

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも0.2mm以上厚い場合を動脈硬化疾患例と定義し、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、か

つ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである請求項49に記載の遺伝子多型分析用キット。

#### 【請求項51】

コンピューターを利用した動脈硬化性疾患危険度判定装置であって、複数の遺伝子多型又はそのセットが、遺伝子多型又はそのセットと頸動脈内膜中膜複合体肥厚との正及び負の関連性に基づいて、それぞれ動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性として一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルと、

入力された、被験試料の遺伝子多型又はそのセットと、前記動脈硬化性疾患危険度データテーブルにおける複数の遺伝子多型又はそのセットとを照合し、一致する遺伝子多型又はそのセットがある場合に、該遺伝子多型又はそのセットについて各々動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性の別を検出する1又は複数の検出手段、及び検出された動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性の別に基づいて、被験試料の遺伝子多型の組合せについて動脈硬化性疾患感受性または動脈硬化性疾患抵抗性に対する偏度を計算する手段

を有することを特徴とする動脈硬化性疾患危険度判定装置。

#### 【請求項52】

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化性疾患感受性とが対応して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚が正常範囲をこえる頻度のオッズ比を対応させたものである請求項51に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

#### 【請求項53】

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化性疾患感受性とが対応して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加を対応させたものである請求項51に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

#### 【請求項54】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚が正常範囲をこえる頻度のオッズ比が一定以上である遺伝子多型又はそのセット、および、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセット、の少なくともいずれかである、請求項51乃至53のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

#### 【請求項55】

複数の遺伝子多型のセットと動脈硬化性疾患抵抗性とが対応して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚が正常範囲以下の頻度のオッズ比を対応させたものである請求項51に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

#### 【請求項56】

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加抑制を対応させたものである請求項51に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

#### 【請求項57】

環境因子の有無または数値と、動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性とがそれぞれ対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルと、

入力された、被験対象の環境因子の有無または数値と、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける環境因子の有無または数値とを照合し、該環境因子の有無または数値に対応する動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性から、該動脈硬化危険度を検出する検出手段とをさらに有する請求項51乃至56のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

**【請求項58】**

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と、動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性とがそれぞれ対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルと、

入力された、被験者の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける頸動脈内膜中膜複合体肥厚度とを照合し、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に対応する動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性から、該動脈硬化危険度を検出する検出手段とをさらに有する請求項51乃至57のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

**【請求項59】**

被験者の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度を測定して、前記頸動脈内膜中膜複合体肥厚度を前記コンピューターに供給する血管膜圧測定手段を含む請求項58に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

**【請求項60】**

複数の遺伝子多型又はそのセットが、遺伝子多型又はそのセットと頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との正及び負の関連性に基づいて、それぞれ動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性として一覧化された動脈硬化危険度データテーブルをコンピューターに記憶させ、

該コンピューターを、入力された、被験試料の遺伝子多型又はそのセットと、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける複数の遺伝子多型又はそのセットとを照合し、一致する遺伝子多型又はそのセットがある場合に、該遺伝子多型又はそのセットについて各々動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性の別を検出する検出手段として機能させることを特徴とする動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

**【請求項61】**

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化感受性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比を対応させたものである請求項60に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

**【請求項62】**

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化感受性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加を対応させたものである請求項60に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

**【請求項63】**

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比が一定以上である遺伝子多型又はそのセット、および、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセットの、少なくともいずれかである、請求項60乃至62のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

**【請求項64】**

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲以下の頻度のオッズ比を対応させたものである請求項60に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

**【請求項65】**

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加抑制を対応させたものである請求項60に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【請求項66】

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも0.2mm以上厚い場合を動脈硬化疾患例と定義し、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる請求項60乃至65のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【書類名】明細書

【発明の名称】動脈硬化性疾患危険度判定方法及び判定用アレイ

【技術分野】

【0001】

本発明は、動脈硬化性疾患危険度の判定に主に関する。より詳しくは動脈硬化の予防、治療および診断に利用できる、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ、動脈硬化性疾患危険度判定方法、動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法、動脈硬化性疾患危険度顕在化方法、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型セット及び感受性遺伝子多型セット検出用遺伝子マーカー、動脈硬化性疾患抵抗性お電子多型セット及び感受性遺伝子多型セットを検出すための分析キット、動脈硬化性疾患危険度判定装置および動脈硬化性疾患危険度判定プログラム等に関する。

【背景技術】

【0002】

動脈硬化性疾患（虚血性心疾患）の発症には、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、喫煙などの環境要件が、危険因子として関係することが知られているが、家族歴もまた、危険因子の一つである。近年の分子生物学的手法の発展により、動脈硬化に関する遺伝子上に存在する種々の遺伝子多型が明らかになっており、疾病への関与が研究されている。

【0003】

このような疾病に関する遺伝子多型を因子として、被験対象の遺伝子多型の遺伝子型等の情報に基づき、疾病になりやすさや、進行しやすさ等のいわゆる動脈硬化性疾患危険度が判定できれば、危険度の高い被験対象は、早期に日常から疾病の予防に心がけることができるし、発症後の進行度なども予測することができる。また、よりきめ細かい診断および治療に役立てることができる。

【0004】

しかし、動脈硬化疾患においてこれまで報告してきたS N P を含む遺伝子多型の臨床関連研究においては、単一の遺伝子多型を調べて、該遺伝子多型について一の遺伝子型の集団と、他の遺伝子型の集団とにおいて、それぞれ、心筋梗塞患者と健常者との割合を調べることにより、心筋梗塞になりやすさのオッズ比を算出している（非特許文献1参照）。このような調査方法では、ほとんどの多型は有意差がなく、遺伝子多型から疾病のなりやすさや、進行しやすさ等の危険度を予測することはできなかった。

【0005】

ましてや、検査を受ければそのうちの多くのヒトについて高い確率で危険度を予測することができるような方法は全く存在しなかった。

【非特許文献1】 Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, Takatsu F, Ishihara H, Hirayama H, Sone T, Tanaka M, Yokota M. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. N. Engl. J. Med. 2002; 347(24): 1916-23

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、従来における動脈硬化性疾患の危険度の判定に関する問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。

すなわち、動脈硬化性疾患の発症しやすさや、進行しやすさ等を正確に判定でき、動脈硬化の予防および治療に利用できる、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ、動脈硬化性疾患危険度判定方法、動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法、動脈硬化性疾患危険度顕在化方法、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型セット及び感受性遺伝子多型セット検出用遺伝子マーカー、動脈硬化性疾患抵抗性お電子多型セット及び感受性遺伝子多型セットを検出すための分析キット、動脈硬化性疾患危険度判定装置および動脈硬化性疾患危険度判定プログラム等を提供することを主な目的とする。

【課題を解決するための手段】

## 【0007】

本発明者らは、多数の遺伝子多型について、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との関係を定量的に解析し、これと、複数の該遺伝子多型のセットとの関係を検討した場合に、前記頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と遺伝子多型のセットとの間に負の関連性（抵抗性）が見出されるとの知見を得た。更に、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性（感受性）を有する遺伝子多型またはそのセットと、前記負の関連性（抵抗性）を有する遺伝子多型セットを組合せて動脈硬化性疾患との関連を検討した場合には、動脈硬化性疾患危険度が高精度で判定できることを見出した。

## 【0008】

本発明は、本発明者らの前記知見に基づくものであり、前記課題を解決するための手段は以下のとおりである。

1. 表1～9のいずれかの表に記載する、負（抵抗性）の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

## 【0009】

2. 表10記載の遺伝子多型群、表11記載の遺伝子多型群、表12記載の遺伝子多型群、表13記載の遺伝子多型群、表14記載の遺伝子多型群、表15記載の遺伝子多型群、表16記載の遺伝子多型群、表17記載の遺伝子多型群、及び表18記載の遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、項1に記載の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

## 【0010】

3. さらに、表1～9のいずれかに記載する、正（感受性）の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型またはそのセットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、項1または2に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

## 【0011】

4. 表19記載の遺伝子多型群、表20記載の遺伝子多型群、表21記載の遺伝子多型群、表22記載の遺伝子多型群、表23記載の遺伝子多型群、表24記載の遺伝子多型群、表25記載の遺伝子多型群、表26記載の遺伝子多型群、及び表27記載の遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、項3に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

## 【0012】

5. 表28に記載する99個の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、項1乃至4のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

## 【0013】

6. 被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて動脈硬化性疾患に対する抵抗性を評価するために使用される、項1または2に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

## 【0014】

7. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットである項6に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

## 【0015】

8. 被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて動脈硬化性疾患に対する抵抗性及び感受性を評価するために使用される、項3乃至5のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

## 【0016】

9. 被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて得られた負の関連性または正の関連性に対する偏度から、被験者について動脈硬化性疾患に対する危険度の高低を評価するために使用される、項3乃至5のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0017】

10. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットが、表1～9のいずれかに記載される正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも1つのセットである、項8または9に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0018】

11. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化性疾患例、それ以外を非動脈硬化性疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット（負の遺伝子多型又はそのセット）が、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット（正の遺伝子多型又はそのセット）より多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型セットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0019】

11'. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化性疾患例、それ以外を非動脈硬化性疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型のセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型セットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである、項3乃至5に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0020】

11''. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化性疾患例、それ以外を非動脈硬化性疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型のセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型セットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである項8乃至10に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

【0021】

12. (b) 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、  
を有する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0022】

13. (b') 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度

と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット、並びに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、及び

(c) (b') の結果から、検出した遺伝子多型のセットについて、負の関連性と正の関連性とを対比してその偏度を算出する工程  
を有する項12に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0023】

14. 更に、(d) 得られた偏度から動脈硬化性疾患危険度を評価する工程を有する項13に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0024】

15. 遺伝子多型のセットに固有の動脈硬化危険度に基づいて、被験試料の遺伝子多型の組合せから、被験者について動脈硬化性疾患罹患の危険度を決定する工程を有する、項12乃至14のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0025】

16. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットである項12乃至15のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0026】

17. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、表1～9のいずれかに記載される正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型又はそのセットである項13乃至15のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0027】

18. 工程(b)または(b')に先立ち、(a)被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する項12乃至17のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0028】

19. 検出工程(a)が、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる2または3以上の遺伝子多型を対象とした検出工程である項18に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0029】

20. 検出工程(a)が、表10～18から選択されるいづれかの表に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程を有するものである項18または19に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0030】

21. 検出工程(a)が、表10及び表19記載の遺伝子多型、表11及び表20記載の遺伝子多型、表12及び表21記載の遺伝子多型、表13及び表22記載の遺伝子多型、表14及び表23記載の遺伝子多型、表15及び表24記載の遺伝子多型、表16及び表25記載の遺伝子多型、表17及び表26記載の遺伝子多型、または、表18及び表27記載の遺伝子多型の存在を検出する工程である項18または19に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0031】

22. 検出工程(a)が、項1～11のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である項18乃至21のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0032】

23. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型

又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである、項13乃至22のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【0033】

24. 動脈硬化疾患例および非動脈硬化疾患例の集団が、いずれも糖尿病であって、心筋梗塞病歴がない疾患例の集団である項23に記載する動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【0034】

25. 検出した遺伝子多型が、2または3の遺伝子多型のセットを有するものである項12乃至24のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【0035】

26. 環境因子に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該環境因子の情報から該環境因子による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む、項12乃至25のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【0036】

27. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該頸動脈内膜中膜複合体肥厚度から頸動脈内膜中膜複合体肥厚度による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む項12乃至26のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定方法。

【0037】

12'. (b) 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、  
を有する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0038】

13'. (b') 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット、並びに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、及び

(c) (b') の結果から、検出した遺伝子多型のセットについて、負の関連性と正の関連性とを対比してその偏度を算出する工程  
を有する項12'に記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0039】

14'. 更に、(d) 得られた偏度から動脈硬化性疾患危険度を評価する工程を有する  
項13'に記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0040】

15'. 遺伝子多型のセットに固有の動脈硬化危険度に基づいて、被験試料の遺伝子多型の組合せから、被験者について動脈硬化性疾患罹患の危険度を決定する工程を有する、  
項12'乃至14'のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0041】

16'. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットである項12'乃至15'のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法  
。

【0042】

17'. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、表1～9のいずれかに記載される正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型又はそのセットである項13'乃至15'のいずれ

かに記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0043】

18'. 工程 (b) または (b') に先立ち、(a) 被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する項12'乃至17'のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0044】

19'. 検出工程 (a) が、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる2または3以上の遺伝子多型を対象とした検出工程である項18'に記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0045】

20'. 検出工程 (a) が、表10～18から選択されるいずれかの表に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程を有するものである項18'または19'に記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0046】

21'. 検出工程 (a) が、表10及び表19記載の遺伝子多型、表11及び表20記載の遺伝子多型、表12及び表21記載の遺伝子多型、表13及び表22記載の遺伝子多型、表14及び表23記載の遺伝子多型、表15及び表24記載の遺伝子多型、表16及び表25記載の遺伝子多型、表17及び表26記載の遺伝子多型、または、表18及び表27記載の遺伝子多型の存在を検出する工程である項18'または19'に記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0047】

22'. 検出工程 (a) が、項1～11のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度検出用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である項18'乃至21'のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0048】

23'. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである、項13'乃至22'のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の検出方法。

【0049】

24'. 動脈硬化疾患例および非動脈硬化疾患例の集団が、いずれも糖尿病であって、心筋梗塞病歴がない疾患例の集団である項23'に記載する動脈硬化性疾患危険度検出方法。

。

【0050】

25'. 検出した遺伝子多型が、2または3の遺伝子多型のセットを有するものである項12'乃至24'のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度検出方法。

【0051】

26'. 環境因子に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該環境因子の情報から該環境因子による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む、項12'乃至25'のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度検出方法。

【0052】

27'. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該頸動脈内膜中膜複合体肥厚度から頸動脈内膜中膜複合体肥厚度による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む項12'乃至26'のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危

陥度検出方法。

【0053】

12''. (b) 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、  
を有する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0054】

13''. (b') 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット、並びに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、及び

(c) (b') の結果から、検出した遺伝子多型のセットについて、負の関連性と正の関連性とを対比してその偏度を算出する工程  
を有する項12''に記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0055】

14''. 更に、(d) 得られた偏度から動脈硬化性疾患危険度を評価する工程を有する項13''に記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0056】

15''. 遺伝子多型のセットに固有の動脈硬化危険度に基づいて、被験試料の遺伝子多型の組合せから、被験者について動脈硬化性疾患罹患の危険度を決定する工程を有する、項12''乃至14''のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0057】

16''. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットである項12''乃至15''のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法  
。

【0058】

17''. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、表1～9のいずれかに記載される正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型又はそのセットである項13''乃至15''のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0059】

18''. 工程(b)または(b')に先立ち、(a)被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する項12''乃至17''のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0060】

19''. 検出工程(a)が、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる2または3以上の遺伝子多型を対象とした検出工程である項18''に記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0061】

20''. 検出工程(a)が、表10～18から選択されるいずれかの表に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程を有するものである項18''または19''に記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

【0062】

21''. 検出工程(a)が、表10及び表19記載の遺伝子多型、表11及び表20記載の遺伝子多型、表12及び表21記載の遺伝子多型、表13及び表22記載の遺伝子多型、表14及び表23記載の遺伝子多型、表15及び表24記載の遺伝子多型、表16及び表25記載の遺伝子多型、表17及び表26記載の遺伝子多型、または、表18及び表27記載の遺伝子多型の存在を検出する工程である項18''または19''に記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

## 【0063】

22''. 検出工程 (a) が、項1～11のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度測定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である項18''乃至21''のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

## 【0064】

23''. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである、項13''乃至22''のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の測定方法。

## 【0065】

24''. 動脈硬化疾患例および非動脈硬化疾患例の集団が、いずれも糖尿病であって、心筋梗塞病歴がない疾患例の集団である項23''に記載する動脈硬化性疾患危険度測定方法。

## 【0066】

25''. 検出した遺伝子多型が、2または3の遺伝子多型のセットを有するものである項12''乃至24''のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度測定方法。

26''. 環境因子に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該環境因子の情報から該環境因子による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む、項12''乃至25''のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度測定方法。

## 【0067】

27''. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該頸動脈内膜中膜複合体肥厚度から頸動脈内膜中膜複合体肥厚度による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含む項12''乃至26''のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度測定方法。

## 【0068】

28. (1) 被験試料において検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、

(2) (1)の結果に基づき、被験試料における動脈硬化性疾患抵抗性因子を顕在化させる工程、

を有する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

## 【0069】

29. 顕在化工程 (2) が、被験試料において検出された遺伝子多型又はそのセットが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットのいずれかに該当するか否かで表される項28に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

## 【0070】

30. 被験試料において検出された遺伝子多型が、表10～18から選択されるいずれか1つの表に記載される遺伝子多型の2以上を含むものである項28または29に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

## 【0071】

31. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットである項28乃至30のいずれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

## 【0072】

32. 工程 (1) に先立ち、(0) 被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する

、項28乃至31のいずれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

33. 検出工程（0）が、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる少なくとも2の遺伝子多型を対象とした検出工程である、項32に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【0073】

34. 検出工程（0）が、表10～18から選択されるいずれかの表に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程を有するものである、項32または33に記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【0074】

35. 検出工程（0）が、項1～11のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である項32乃至34のいずれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【0075】

36. 被験試料が、糖尿病であつて心筋梗塞病歴がない被験者の生体試料である、項28乃至35のいずれかに記載する動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法。

【0076】

37. (1') 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセット、並びに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程、及び  
(2') (1') の結果に基づき、被験試料における動脈硬化性疾患抵抗性因子または感受性因子を顕在化させる工程、  
を有する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0077】

38. さらに、(3) 被験試料について顕在化された動脈硬化性疾患抵抗性因子と感受性因子との偏度を算出する工程  
を有する、項37に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0078】

39. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、表1～9のいずれかに記載される正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型又はそのセットである項37または38に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0079】

40. 工程(1')に先立ち、(0')被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する、項37乃至39のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0080】

41. 検出工程(0')が、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる少なくとも3の遺伝子多型を対象とした検出工程である、項40に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0081】

42. 検出工程(0')が、表10及び表19記載の遺伝子多型、表11及び表20記載の遺伝子多型、表12及び表21記載の遺伝子多型、表13及び表22記載の遺伝子多型、表14及び表23記載の遺伝子多型、表15及び表24記載の遺伝子多型、表16及び表25記載の遺伝子多型、表17及び表26記載の遺伝子多型、または、表18及び表27記載の遺伝子多型の存在を検出する工程である、項40または41に記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0082】

43. 検出工程(0')が、項1～11のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定

用アレイ上で、検体試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である項40乃至42のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0083】

44. 被験試料が、糖尿病であって心筋梗塞病歴がない被験者の生体試料である、項37乃至43のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0084】

45. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型またはそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られる、項37乃至44のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度顕在化方法。

【0085】

46. 表1～9のいずれかに記載する、負（抵抗性）の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む動脈硬化性疾患抵抗性の遺伝子多型検出用遺伝子マーカー。

【0086】

47. 表1～9のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型、及び正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型またはそのセットを構成する遺伝子多型を含む動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型又は感受性遺伝子多型検出用遺伝子マーカー。

【0087】

48. 表1～9のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型分析用キット。

【0088】

49. 表1～9のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子並びに正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子をそれぞれ特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型分析用キット。

【0089】

50. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも0.2mm以上厚い場合を動脈硬化疾患例と定義し、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである、項49に記載の遺伝子多型分析用キット。

【0090】

51. コンピューターを利用した動脈硬化性疾患危険度判定装置であって、複数の遺伝子多型又はそのセットが、遺伝子多型又はそのセットと頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との正及び負の関連性に基づいて、それぞれ動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性と

して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルと、

入力された、被験試料の遺伝子多型又はそのセットと、前記動脈硬化性疾患危険度データテーブルにおける複数の遺伝子多型又はそのセットとを照合し、一致する遺伝子多型又はそのセットがある場合に、該遺伝子多型又はそのセットについて各々動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性の別を検出する1又は複数の検出手段、及び検出された動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性の別に基づいて、被験試料の遺伝子多型の組合せについて動脈硬化性疾患感受性または動脈硬化性疾患抵抗性に対する偏度を計算する手段

を有することを特徴とする動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0091】

52. 複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化性疾患感受性とが対応して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比を対応させたものである項51に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0092】

53. 複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化性疾患感受性とが対応して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加を対応させたものである項51に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0093】

54. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比が一定以上である遺伝子多型又はそのセット、および、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセットの少なくともいずれかである、項51乃至53のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0094】

55. 複数の遺伝子多型のセットと動脈硬化性疾患抵抗性とが対応して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲以下の頻度のオッズ比を対応させたものである項51に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0095】

56. 複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加抑制を対応させたものである項51に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0096】

57. 環境因子の有無または数値と、動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性とがそれぞれ対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルと、

入力された、被験対象の環境因子の有無または数値と、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける環境因子の有無または数値とを照合し、該環境因子の有無または数値に対応する動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性から、該動脈硬化危険度を検出する検出手段とする動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性から、該動脈硬化危険度を検出する検出手段とをさらに有する項51乃至56のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0097】

58. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と、動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性とがそれぞれ対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルと、

入力された、被験者の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける頸動脈内膜中膜複合体肥厚度とを照合し、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に対

応する動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性から、該動脈硬化危険度を検出する検出手段とをさらに有する項51乃至57のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0098】

59. 被験者の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度を測定して、前記頸動脈内膜中膜複合体肥厚度を前記コンピューターに供給する血管膜圧測定手段を含む項58に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0099】

59'. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも0.2mm以上厚い場合を動脈硬化疾患例と定義し、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである、項51乃至59に記載の動脈硬化性疾患危険度判定装置。

【0100】

60. 複数の遺伝子多型又はそのセットが、遺伝子多型又はそのセットと頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との正及び負の関連性に基づいて、それぞれ動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性として一覧化された動脈硬化危険度データテーブルをコンピューターに記憶させ、

該コンピューターを、入力された、被験試料の遺伝子多型又はそのセットと、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける複数の遺伝子多型又はそのセットとを照合し、一致する遺伝子多型又はそのセットがある場合に、該遺伝子多型又はそのセットについて各々動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性の別を検出する検出手段として機能させることを特徴とする動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【0101】

61. 複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化感受性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比を対応させたものである項60に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【0102】

62. 複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化感受性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加を対応させたものである項60に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【0103】

63. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比が一定以上である遺伝子多型又はそのセット、および、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセットの、少なくともいずれかである、項60乃至62のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【0104】

64. 複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲以下の頻度のオッズ比を対応させたものである項60に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

【0105】

65. 複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性とが対応して一覧化された動脈

硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加抑制を対応させたものである項60に記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

#### 【0106】

66. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも0.2mm以上厚い場合を動脈硬化疾患例と定義し、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義し、た場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる項60乃至65のいずれかに記載の動脈硬化性疾患危険度判定プログラム。

#### 【発明の効果】

#### 【0107】

本発明によると、動脈硬化性疾患の発症しやすさや、進行しやすさ等を動脈硬化性疾患危険度として高精度で判定でき、動脈硬化の予防および治療に利用できる、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ、動脈硬化性疾患危険度判定方法、動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法、動脈硬化性疾患危険度顕在化方法、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型セット及び感受性遺伝子多型セット検出用遺伝子マーカー、動脈硬化性疾患性疾患抵抗性お電子多型セット及び感受性遺伝子多型セットを検出するための分析キット、動脈硬化性疾患危険度判定装置および動脈硬化性疾患危険度判定プログラムが提供される。

#### 【0108】

従来の疾患危険度の判定方法は、疾患の感受性を指標として疾患と危険度を判定するものであったのに対し、本発明においては、疾患に対する負の関連性（抵抗性）も指標に含めている。これにより、本発明においては、動脈硬化性疾患危険度を、感受性だけでなく抵抗性からも判定して、総合的に判断することが可能になり、疾患の危険度について、より的確かつ精度の高い結果を得ることが可能になる。

#### 【0109】

また、本発明は、動脈硬化性疾患の危険度の判定に有用な動脈硬化性疾患抵抗性因子及び感受性因子を顕在化しており、これにより、被験対象における疾患の判定、治療乃至解析などを、被験対象の特質に応じたより適切な態様で行うことを可能にしている。さらに、本発明は動脈硬化性疾患に対して抵抗性または感受性を有する遺伝子多型を利用した遺伝子マーカー、分析用キット、装置及びプログラムを提供するものであり、これにより、動脈硬化性疾患の判定、治療乃至解析等をより精度よく行うことを可能にしている。

#### 【0110】

かかる本発明の技術は、動脈硬化だけでなく、他の疾患、例えば、脳梗塞、心筋梗塞、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症などにおいても、同様に適用できる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0111】

以下、本発明をより詳細に説明する。

#### 【0112】

本発明において、動脈硬化性疾患とは、虚血性疾患をいい、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈閉塞症が含まれる。また、記動脈硬化性疾患危険度とは、前記動脈硬化性疾患の発症しやすさや、進行しやすさを表す指標である。

また、遺伝子多型とは、一つの遺伝子座に複数の対立遺伝子（アレル）が存在する多様性を意味する。しかし、ここでいう遺伝子はRNAとして転写される領域に限定されるものではなく、プロモーター、エンハンサー等の制御領域などを含むヒトゲノム上で特定するすべてのDNAを含むものである。ヒトゲノムDNAの99.9%は各個人間で共通し

ており、残る0.1%がこのような多様性の原因となり、特定の疾患に対する感受性、薬物や環境因子に対する反応性の個人差として関与し得る。遺伝子多型があっても表現型に差が出るとは限らない。SNP（一塩基多型）も該遺伝子多型の一種であるが、本発明の遺伝子多型はこれに限られない。

#### 【0113】

複数の遺伝子多型とは、異なる遺伝子座を有する2種以上の遺伝子多型をいい、2種の遺伝子多型であれば、例えば、SERPINE1とACEとをいい、3種の遺伝子多型であれば、例えばSERPINE1と、APOA1と、APOA2とをいう。

遺伝子多型のセットとは、複数の遺伝子多型の遺伝子型が組み合わさることをいう。例えば、PAI-1を関連因子とするプロモーター部位の多型であるSERPINE1多型には、Gのリピート数が異なる4G型と5G型の対立遺伝子が存在し、そのうち4G型が危険因子となる。このSERPINE1多型について被験対象の遺伝子型は、4G/4G、4G/5Gおよび5G/5Gのいずれかになる。同様に、ACEを関連因子とする第16イントロンの多型であるACE多型には、挿入型（I型）と欠失型（D型）の対立遺伝子が存在し、このうちD型が危険因子となる。このACE多型について被験対象の遺伝子型は、D/D、D/IおよびI/Iのいずれかになる。そこで、このSERPINE1多型と、ACE多型を、複数の遺伝子多型として選択した場合、この両多型に関する遺伝子多型の組合せは、4G/4GとD/Dとを有する場合、4G/4GとD/Iとを有する場合等、全部で9通りできる。この9通りについて、すべて個々に危険度を設定することもできるが、例えば、SERPINE1多型について被験対象の遺伝子型を、危険対立遺伝子をホモで有する4G/4Gと、それ以外の、4Gと5Gとをヘテロで有するか5Gをホモで有する5G/?とに分類し、ACE多型についても同様にD/Dと、I/?とに分類し、両多型の遺伝子型の組合せを4G/4GとD/Dとを有する場合、4G/4GとI/?とを有する場合、5G/?とD/Dとを有する場合、5G/?とI/?とを有する場合との4通りに統合して、遺伝子多型の組合せとすることもできる。さらに、危険因子をホモに有する遺伝子型同士の組合せと（4G/4GとD/Dとの組合せ）、それ以外の組合せとの2通りに統合して、危険度を設定することもできる。また、一定の規則で組合せを統合して、危険度を設定することもでき、このような統合に特に制限はない。

本発明において、遺伝子多型のセットは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正または負の関連性を有する複数の遺伝子多型であることを要する。

#### 【0114】

##### （動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ）

本発明のアレイは、負（抵抗性）の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、という特徴を有する。

負（抵抗性）の遺伝子多型又はそのセットとは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に、有意な負の関連性を有することをいい、具体的には、表1～9のいずれかの表に記載される負（抵抗性）の遺伝子多型セット群に分類される遺伝子多型セットをいう。

尚、本明細書において示される各表の番号は枝番で示された表の番号をまとめたものを意味する。例えば、表1は、表1-1及び表1-2を意味する。

本発明に係るアレイにおいて、遺伝子多型のセットを構成する遺伝子多型の数は、2から5個、好ましくは2から3個程度が好ましい。遺伝子多型6個以上の組合せであっても、用いることはできるが、解析が煩雑になる点で不利である。

有意な相関性（関連性）を有するか否かを判断する場合の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の測定値には、高解像度超音波断層装置による測定値を用いる。頸動脈内膜中膜複合体肥厚度としては、測定された頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の一被測定者における平均値である平均肥厚度（IMT）の値、および、測定された頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の一被測定者における最大値である最大肥厚度（PIMT）の値のいずれかを用いることとする。

また、有意な関連性を有するとは、統計学上一般的な仮説検定により、有意水準を0.05として検定された結果により有意である場合、有意性の経験的な値である、重回帰分析における頸動脈内膜中膜複合体の平均肥厚度の増分（ $\Delta$ IMT）が0.2mm以上の場合

、および、同様に有意性の経験的な値である、重回帰分析における頸動脈内膜中膜複合体の最大肥厚度の増分（ $\Delta$  P I M T）が0.3 mm以上の場合の少なくともいずれかに該当する場合をいう。

【0115】

【表1-1】

Num	SNP	Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Kai	Odds		
3	0.0256	13	3	FactorXII	69	3	Bradykinin B2 receptor(C-581)	90	12	IL-1B(C-137C)	23	LDL receptor related protein(C7687)	1.758	-1.79	
3	0.0185	25	3	PAI-1	43	1	microsecretable transfer protein(G-483T)	96	23	LDL receptor related protein(C7687)	96	23	LDL receptor related protein(C7687)	14.48	-18.54
3	0.0158	4	1	Alpha estrogen receptor	80	3	C-C chemokine receptor 2(G180A)	96	23	LDL receptor related protein(C7687)	96	23	LDL receptor related protein(C7687)	13.63	-18
2	0.0112	10	12	GP1bIIa	18	23	serotonin 2A receptor	98					13.49	-89	
3	0.027	33	1	MCP-1(A-258Q)	80	3	IL-8(C-238A)	88	3	von Willebrand Factor (G-1051A)	12	IL-8(C-238A)	12.65	-10.05	
3	0.0092	39	3	beta Fib(C148T)	39	3	PON1(C192A/T)	98	1	Interleukin 8(C-834G)	94	1	Interleukin 8(C-834G)	10.9	-89
3	0.0111	70	1	adiponectin(T94Q)	88	3	IL-8(C-60T)	87	1	Methionine synthase(A2756G(Asp919Asp))	9.67	-13.39			
3	0.0121	30	3	beta Fib(C148T)	32	12	MTHFR(C677T)	38	3	PON1(G192A/T)	9.51	-13.27			
3	0.0156	4	1	Alpha estrogen receptor	38	3	PON1(C192A/T)	90	12	IL-8(C-37G)	9.48	-13.24			
3	0.0053	13	3	FactorXII	68	3	Bradykinin B2 receptor(C-58T)	84	23	Interleukin 1 beta(C3953T)	9			9	-89
3	0.0078	25	3	PAI-1	73	1	VEGFC(C-834G)	88	3	von Willebrand Factor (G-1051A)	8.98	-89			
3	0.0082	40	12	haptoglobin(Tip84Arg)	64	12	TNFalpha(G-238A)	85	3	Mitochondrial(A5176G)	8.91	-89			
3	0.0041	4	1	Alpha estrogen receptor	39	12	alpha Fib(Thr312Ala)	49	23	Glycogenrotein VI(Ser218Pro)	8.63	-89			
3	0.0084	13	3	FactorXII	64	12	TNFalpha(G-238A)	82	1	Interleukin 8(G-982A)	7.92	-11.41			
3	0.0174	4	1	Alpha estrogen receptor	8	3	HMMPONA	26	23	ENOS 288	7.7	-11.34			
3	0.0056	13	3	FactorXII	68	3	Bradykinin B2 receptor(C-58T)	78	3	Endothelin-1(G569G)	7.61	-11.22			
3	0.0077	30	3	beta Fib(Q148T)	98	12	PGC-1(G130A(Thr314Thr))	78	3	PGC-1(G148P(Ser))	7.58	-11.17			
3	0.0119	49	23	Glycoprotein VI(Ser219Pro)	69	12	CD8(G1123T)	80	3	C-C chemokine receptor 2(G180A)	7.55	-11.14			
3	0.0055	25	3	PAI-1	42	3	Glutamate-oxstein kinase	85	6.54	-89					
2	0.0034	17	1	fractalkine receptor	27	12	TGF beta	44.5	4.45	-89					
2	0.0016	31	1	Apo E(Cys12Arg)	88	3	von Willebrand Factor (G-1051A)	4.41	-89						
2	0.0047	33	1	MCP-1(A-258Q)	64	12	TNFalpha(G-238A)	4.23	4.23	-89					
3	0.004	4	1	Alpha estrogen receptor	26	23	Ercc2(298)	8.59	-89						
2	0.0046	4	1	Alpha estrogen receptor	30	3	beta Fib(C148T)	6.49	-89						
2	0.0105	10	12	GP1bIIa	21	23	connexin37	8.92	-89						
2	0.0033	10	12	GP1bIIa	37	23	HPA-20(Thr45Met)	6.52	-89						
2	0.0045	12	1	fractalkine receptor	22	1	beta-selectin	4.44	-89						
2	0.0045	17	1	fractalkine receptor	29	3	GPIa(A164G)	4.38	-89						
2	0.0041	17	1	fractalkine receptor	32	12	MTHFR(C677T)	4.34	-89						
2	0.0045	17	1	fractalkine receptor	35	1	E-selectin(Ser219Arg)	4.43	-89						
2	0.0041	17	1	fractalkine receptor	48	12	[CAM1]E489K	4.31	-89						
2	0.0029	17	1	fractalkine receptor	54	1	Interleukin 8(C-334G)	4.3	-89						
2	0.0038	17	1	fractalkine receptor	78	3	RAGE(C167S/Ser)	4.32	-89						
3	0.0028	25	3	PAI-1	27	12	TGF beta	8.93	-89						
3	0.0037	25	3	PAI-1	29	3	alpha Fib(A64G)	8.83	-89						
2	0.004	25	3	PAI-1	30	3	beta Fib(C148T)	8.85	-89						
2	0.0019	25	3	PAI-1	56	12	HANP1228BC	4.35	-89						
3	0.0054	25	3	PAI-1	73	1	VEGFC(C-634G)	6.69	-89						
3	0.0079	30	3	beta Fib(C148T)	38	3	PON1((C192A/T))	8.69	-89						
2	0.0011	31	1	Apo E(Cys12Arg)	86	3	IL-8(C-807A)	4.26	-89						
2	0.0034	31	1	Apo E(Cys12Arg)	87	1	Methionine synthase(A2756G(Asp919Asp))	4.33	-89						
2	0.0026	31	1	Apo E(Cys12Arg)	89	12	IL-10(C-319T)	4.24	-89						
2	0.001	31	1	Apo E(Cys12Arg)	96	23	LDL receptor related protein(C7687)	4.37	-89						

負の遺伝子多型セントローム

【表 1-2】

Num	SNP	Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No		Genotype		Odds	Kai
									Geno	Gene	Geno	Gene		
3	00354	1	3 ABCA1	3 ACE	3 ACE	27	3 TGF beta	3 TGF beta	0.24	99				
3	00349	23	12 IRS-1	51	12 lipoprotein lipase(C807T)	75	23 TAK1(C804A(Thr24Asn))	9.53	99					
2	00417	23	12 IRS-1	75	23 LTA(C804A(Thr24Asn))	9.16	11.88							
3	00259	23	12 IRS-1	51	12 lipoprotein lipase(C807T)	53	12 beta-adrenergic receptor(C460Q)	9.02	99					
3	00403	3	3 ACE	42	3 Glutamate-cysteine ligase	50	23 beta2 Adrenoreceptor(C797T)	8.89	11.41					
3	00356	3	3 ACE	13	3 Factor XII	50	23 beta2 Adrenoreceptor(C797T)	8.84	10.71					
3	00233	1	3 ABCA1	37	1 HFA-27(Tr149Met)	77	3 Adiponectin(C277T)	6.94	99					
3	00366	29	12 GP56(A164G)	67	12 GP la(G873A)	96	1 D1 receptor related protein(C186T)	8.14	99					
3	00245	1	3 ABCA1	3	3 ACE	12	12 Thrombomodulin	8.8	99					
3	00254	12	12 Thrombomodulin	45	23 lipoprotein lipase(Ser441STOP)	67	12 GP la(G873A)	6.66	99					
2	00203	12	12 Thrombomodulin	54	3 interleukin6(C-834G)			8.49	99					
2	00226	79	1 ACE(Gly82Ser)	90	3 IL-18(G-131G)			5.77	89					
2	00124	3	3 ACE	79	1 ACE(Gly82Ser)			4.77	89					
2	00212	36	3 alpha-Fit(Thr312Ala)	54	3 interleukin6(C-834G)			4.12	99					
1	00192	20	3 elavl1/syntexis					4.32	99					
2	00278	68	1 rasbokinin B2 receptor(C-501)	77	3 Adiponectin(C276T)			4.5	99					
2	00189	23	12 IRS-1	25	1 PAI-1			6.38	99					
3	00401	23	12 IRS-1	28	12 angiotensinogen(D94C)	74	12 TAK1(C825Q)	9	11.51					
3	00402	23	12 IRS-1	29	12 angiotensinogen(D94C)	75	23 LTA(C804A(Thr24Asn))	9.1	11.62					
3	00418	23	12 IRS-1	39	23 CRBP(G1059C)	74	12 TAK1(C825Q)	9.06	11.57					
3	00416	23	12 IRS-1	39	23 CRBP(G1059C)	75	23 LTA(C804A(Thr24Asn))	9.16	11.69					
3	00418	23	12 IRS-1	44	3 CEPLAK49(Glu)	74	12 TAK1(C825Q)	9.06	11.57					
3	00416	23	12 IRS-1	44	3 CEPLAK49(Glu)	75	23 LTA(C804A(Thr24Asn))	9.16	11.69					
3	00411	23	12 IRS-1	47	3 TNF-sif	74	12 TAK1(C825Q)	9.06	11.57					
3	00411	23	12 IRS-1	47	3 TNF-sif	75	23 LTA(C804A(Thr24Asn))	9.16	11.69					
3	00347	23	12 IRS-1	51	12 lipoprotein lipase(C807T)	74	12 TAK1(C825Q)	9.44	99					
3	00366	23	12 IRS-1	70	23 adiponectin(B194G)	74	12 TAK1(C825Q)	8.6	11.09					
3	00387	23	12 IRS-1	70	23 adiponectin(B194G)	75	23 LTA(C804A(Thr24Asn))	8.7	11.2					
2	00416	23	12 IRS-1	74	12 LTA(A226G)			9.55	99					
2	00225	23	12 IRS-1	80	12 C-O-chromoglokin receptor 2(G190A)			9.55	99					

正の遺伝子多型又はそのセント群

【0117】

【表 2-1】

Num SNP	Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene				
3	0.0236	13	3 Factor XII	68	3	bradykinin B2 receptor(C-587)	90	12	L-8(G-31C)	90	12	L-8(G-31C)	90	17.58	-12.79	12	L receptor related protein(C7667)	90	14.29	-18.54			
3	0.0185	25	3 PAI-1	43	1	microsomal triglyceride transfer protein(G-4931)	96	23	L receptor related protein(C7667)	96	23	L receptor related protein(C7667)	96	13.83	-18	13.83	-18	13.83	-18	13.83	-18		
3	0.0158	4	1/alpha estrogen receptor	60	3	C-C chemokine receptor 2(G190A)	96	23	L receptor related protein(C7667)	96	23	L receptor related protein(C7667)	96	13.49	-99	13.49	-99	13.49	-99	13.49	-99		
2	0.0112	10	12 GP1b/IIa	18	23	serotonin 2A receptor	96	3	von Willebrand Factor (C-1051A)	98	3	von Willebrand Factor (C-1051A)	98	12.85	-10.05	12.85	-10.05	12.85	-10.05	12.85	-10.05		
3	0.0127	33	1 MCP-1(A-2518Q)	80	3	C-C chemokine receptor 2(G190A)	98	3	von Willebrand Factor (C-1051A)	98	3	von Willebrand Factor (C-1051A)	98	11.24	-9.14	11.24	-9.14	11.24	-9.14	11.24	-9.14		
3	0.0139	73	1 VEGF(C-534Q)	88	3	von Willebrand Factor (C-1051A)	98	3	PON1(Gly132Arg)	98	54	1 interferokinase(C-834G)	10.9	10.9	-99	10.9	10.9	-99	10.9	-99	10.9	-99	
3	0.0082	30	3 beta Fib(C148T)	38	3	PON1(Gly132Arg)	98	61	1 Methionine synthase(A2758G(Asp919Gly))	9.57	1	Methionine synthase(A2758G(Asp919Gly))	9.57	-13.35	-13.35	-13.35	-13.35	-13.35	-13.35	-13.35	-13.35		
3	0.0111	70	1 ediposocin(194Q)	86	3	L-B(C-507A)	96	3	MTHFR(C677T)	92	3	MTHFR(C677T)	92	12	9.51	-13.27	9.51	-13.27	9.51	-13.27	9.51	-13.27	
3	0.0121	30	3 beta Fib(C148T)	32	12	MTHFR(C677T)	92	3	PON1(Gly132Arg)	90	90	12 L-8(G-31C)	90	9.48	-13.24	9.48	-13.24	9.48	-13.24	9.48	-13.24		
3	0.0156	4	1/alpha estrogen receptor	38	3	bradykinin B2 receptor(C-587)	98	23	interleukin 1 beta(C395S)	94	23	interleukin 1 beta(C395S)	94	9	-99	9	-99	9	-99	9	-99	9	-99
3	0.0083	13	3 Factor XII	68	3	bradykinin B2 receptor(C-587)	94	3	von Willebrand Factor (C-1051A)	98	38	3 von Willebrand Factor (C-1051A)	98	8.99	-99	8.99	-99	8.99	-99	8.99	-99		
3	0.0078	25	3 PAI-1	73	1	VEGFC-534G	98	3	Mitochondria(A5178C)	85	3	Mitochondria(A5178C)	85	8.91	-99	8.91	-99	8.91	-99	8.91	-99		
3	0.0062	40	12 beta2 adrenoreceptor(Trp84Arg)	64	12	TNF-alpha(C-238A)	98	12	TNF-alpha(C-238A)	98	49	1 Chaperonin VI(Sei219Pro)	8.63	8.63	-99	8.63	-99	8.63	-99	8.63	-99		
3	0.0047	4	1/alpha estrogen receptor	36	12	alpha-Fab(Thr2312Ala)	98	12	TNF-alpha(C-238A)	98	82	1 Interleukin 1C(G-1082A)	7.82	7.82	-11.47	7.82	-11.47	7.82	-11.47	7.82	-11.47		
3	0.0094	13	3 Factor XII	64	12	TNF-alpha(C-238A)	98	23	Enos 2B8	78	3	endothelin-1(C586S)	7.61	7.61	-11.34	7.61	-11.34	7.61	-11.34	7.61	-11.34		
3	0.0174	4	1/alpha estrogen receptor	8	3	HUMPOA	98	3	endothelin-1(C586S)	78	3	endothelin-1(C586S)	78	7.58	-11.17	7.58	-11.17	7.58	-11.17	7.58	-11.17		
3	0.0085	13	3 Factor XII	68	3	bradykinin B2 receptor(C-587)	98	12	PGC-1(G1302A(Thr394Thr))	99	3	PGC-1(G1302A(Thr394Thr))	99	8.99	-99	8.99	-99	8.99	-99	8.99	-99		
3	0.0077	30	3 beta Fib(C148T)	93	12	TNF-alpha(C-1323T)	99	1	CD1B(C1323T)	80	3	CD1B(C1323T)	80	8.91	-99	8.91	-99	8.91	-99	8.91	-99		
3	0.0119	49	23 Glycoprotein VI(Ser219Pro)	69	3	Glycoprotein VI(Ser219Pro)	69	42	3 Glutamate cysteine ligase	6.54	6.54	6.54	6.54	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
2	0.0055	25	3 PAI-1	42	3	Glutamate cysteine ligase	69	27	12 TGF beta	4.45	4.45	4.45	4.45	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
2	0.0034	17	1 fractalkine receptor	88	3	von Willebrand Factor (G-1051A)	98	23	Enos 2B8	78	3	endothelin-1(C586S)	4.41	4.41	-99	4.41	-99	4.41	-99	4.41	-99		
2	0.0016	31	1/alpha E(Cys112Arg)	88	3	bradykinin B2 receptor(C-587)	94	12	TNF-alpha(C-238A)	94	26	23 Enos 2B8	4.29	4.29	-99	4.29	-99	4.29	-99	4.29	-99		
2	0.0047	33	1 MCP-(A-2518Q)	64	12	TNF-alpha(C-238A)	94	23	Enos 2B8	98	3	beta Fib(C148T)	98	8.63	-99	8.63	-99	8.63	-99	8.63	-99		
3	0.0004	4	1/alpha estrogen receptor	26	23	Enos 2B8	98	3	beta Fib(C148T)	98	1	connexin37	6.48	6.48	-99	6.48	-99	6.48	-99	6.48	-99		
2	0.0046	4	1/alpha estrogen receptor	30	3	beta Fib(C148T)	98	21	1 connexin37	8.92	8.92	8.92	8.92	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
2	0.0105	10	12 GP1b/IIa	21	21	1 connexin37	8.92	20	1 HPA-2U(Thr145Met)	5.52	5.52	5.52	5.52	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
2	0.0033	10	12 GP1b/IIa	37	21	1 E-selectin	5.52	22	1 E-selectin	4.44	4.44	4.44	4.44	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	29	3	GP1b(A164G)	5.52	32	12 MTHFR(C677T)	4.39	4.39	4.39	4.39	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	32	12	MTHFR(C677T)	4.39	35	1 E-selectin(Ser29Arg)	4.43	4.43	4.43	4.43	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	48	12	ICAM1(E69K)	4.31	54	1 Interleukin-6(C-343G)	4.31	54	1 Interleukin-6(C-343G)	4.31	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	79	3	RAGE(Gly82Ser)	4.31	27	12 TGF beta	4.32	30	3 beta Fib(C148T)	8.83	8.83	-99	8.83	-99	8.83	-99	8.83	-99		
3	0.0028	25	3 PAI-1	27	3	beta Fib(C148T)	8.83	30	3 beta Fib(C148T)	8.83	30	3 beta Fib(C148T)	8.83	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
3	0.0037	25	3 PAI-1	29	3	GP1b(A164G)	8.83	30	3 beta Fib(C148T)	8.83	30	3 beta Fib(C148T)	8.83	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
2	0.0004	25	3 PAI-1	30	3	beta Fib(C148T)	8.83	30	3 beta Fib(C148T)	8.83	30	3 beta Fib(C148T)	8.83	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
2	0.0019	25	3 PAI-1	56	12	HANPC1(228C)	4.35	73	1 VEGFC-634G	98	23	DL receptor related protein(C7667)	6.66	6.66	-99	6.66	-99	6.66	-99	6.66	-99		
3	0.0054	25	3 PAI-1	73	1	VEGFC-634G	98	69	1 CD18(C1323T)	8.59	8.59	8.59	8.59	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
3	0.0018	30	3 beta Fib(C148T)	38	3	PON1(Gly132Arg)	8.59	86	3 L-B(C-507A)	4.26	4.26	4.26	4.26	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
2	0.0011	31	1/alpha E(Cys112Arg)	86	3	L-B(C-507A)	4.26	87	1 Methionine synthase(A2758G(Asp919Gly))	4.33	4.33	4.33	4.33	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
2	0.0024	31	1/alpha E(Cys112Arg)	87	12	L-B(C-819T)	4.24	89	12 L-B(C-819T)	4.24	90	12 L-B(C-819T)	4.37	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
2	0.0026	31	1/alpha E(Cys112Arg)	89	23	LD receptor related protein(C7667)	4.37	90	23	LD receptor related protein(C7667)	4.37	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		
2	0.0001	31	1/alpha E(Cys112Arg)	90	23	LD receptor related protein(C7667)	4.37	-99	23	LD receptor related protein(C7667)	4.37	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99	-99		

良の遺伝子多型セントラル

【表2-2】

Num	SNP-Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Kai	Odds
3	0.0354	1	3 ABCA1	3	3	3 ACE	3	27	3 TGF beta	3	10.24	99
3	0.0348	23	12 IRS-1	51	12	3 coprotein a(C8077)	75	23	3 TAC CB04A(Thr28Asn))	9	9.53	99
2	0.0417	23	12 IRS-1	75	23	3 TAC CB04A(Thr28Asn))	9	16	11.63	99		
3	0.0299	23	12 IRS-1	51	12	3 coprotein a(C8077)	53	12	3 beta-adrenoreceptor(A46G)	9.02	99	
3	0.0403	3	3 ACE	42	1	Glutamate-cysteate ligase	50	23	3 beta-adrenoreceptor(A46G)	8.89	11.41	99
3	0.0358	3	3 ACE	13	12	3 Factor XII	50	23	3 beta-adrenoreceptor(A46G)	8.24	10.71	99
3	0.0312	23	12 GP1a A(648G)	37	1	3 HFA-2(Thr145Met)	38	12	3 PON1 (Gly192Arg)	7.32	9.74	99
3	0.0323	1	3 ABCA1	3	3	3 ACE	88	1	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	6.99	9.38	99
3	0.0233	1	3 ABCA1	31	1	3 HFA-2(Thr145Met)	77	3	3 Adiponectin(G276T)	6.94	99	
3	0.0366	29	12 GP1a A(648G)	67	12	3 GP1a G873A)	98	12	3 L1 receptor related protein(C786T)	6.94	99	
3	0.0245	1	3 ABCA1	3	3	3 ACE	12	12	3 Thrombomodulin	6.8	99	
3	0.0254	12	12 Thrombomodulin	45	23	3 lipoprotein lipase(Ser447STOP)	67	12	3 GP1a G873A)	6.86	99	
2	0.0203	12	12 Thrombomodulin	54	3 Interleukin8 C-83(G)	54	3 IL-18(G-131G)	54	3 GP1a G873A)	6.49	99	
2	0.0228	79	1 RAE(Gly82Ser)	80	3 IL-18(G-131G)	79	1 RAE(Gly82Ser)	57	3 GP1a G873A)	5.7	99	
2	0.0124	3	3 ACE	79	1 RAE(Gly82Ser)	79	1 RAE(Gly82Ser)	4.77	3 GP1a G873A)	4.77	99	
2	0.0212	36	3 beta-1b(Th312Ala)	54	3 Interleukin6 C-83(G)	54	3 Interleukin6 C-83(G)	4.72	3 GP1a G873A)	4.52	99	
1	0.0162	20	3 cytochrome c oxidase subunit II	20	3 beta-1b(Th312Ala)	54	3 Interleukin6 C-83(G)	4.52	3 GP1a G873A)	4.52	99	
2	0.0279	68	1 bradykinin B2 receptor(C-581T)	77	3 Adiponectin(G276T)	77	3 Adiponectin(G276T)	4.5	3 GP1a G873A)	4.5	99	
2	0.0183	23	12 IRS-1	25	1 PAI-1	28	12 angiogenesis nogen(T04c)	74	12 TAA A(252G)	9	11.51	99
3	0.0401	23	12 IRS-1	28	12 angiogenesis nogen(T04c)	75	23 TAA C B04A(Thr28Asn))	9	11.62	99		
3	0.0402	23	12 IRS-1	39	23 CRP(G1059C)	74	12 TAA A(252G)	9.03	11.57	99		
3	0.0416	23	12 IRS-1	39	23 CRP(G1059C)	75	23 TAA C B04A(Thr28Asn))	9.16	11.68	99		
3	0.0416	23	12 IRS-1	44	3 CEP PA T451Glu	74	12 TAA A(252G)	9.06	11.57	99		
3	0.0416	23	12 IRS-1	44	3 CEP PA T451Glu	75	23 TAA C B04A(Thr28Asn))	9.16	11.68	99		
3	0.0411	23	12 IRS-1	47	3 TNF-alpha	74	12 TAA A(252G)	9.06	11.57	99		
3	0.0411	23	12 IRS-1	47	3 TNF-alpha	75	23 TAA C B04A(Thr28Asn))	9.16	11.68	99		
3	0.0347	23	12 IRS-1	51	12 3 coprotein a(C8077)	74	12 TAA A(252G)	9.44	9.9	99		
3	0.031	23	12 IRS-1	53	12 beta-adrenoreceptor(A46G)	74	12 TAA A(252G)	7.12	9.51	99		
3	0.0311	23	12 IRS-1	53	12 beta-adrenoreceptor(A46G)	75	23 TAA C B04A(Thr28Asn))	7.2	9.61	99		
3	0.0386	23	12 IRS-1	70	23 adiponectin(T94G)	74	12 TAA A(252G)	8.6	11.09	99		
3	0.0387	23	12 IRS-1	70	23 adiponectin(T94G)	75	23 TAA C B04A(Thr28Asn))	8.7	11.2	99		
2	0.0316	23	12 IRS-1	74	12 TAA A(252G)	9.06	11.57	99	12 C-C chemoattractant receptor 2(G190A)	6.55	99	
2	0.0225	23	12 IRS-1	80	12 C-C chemoattractant receptor 2(G190A)	9.06	11.57	99				

正の遺伝子多型又はそのセレクション

【表3-1】

	Num	SNP-Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Kai	Odds
	3	0.0236	13	3 Factor XII	63	3 bradykinin B2 receptor(G-581)	90	12 IL-18(G-37C)	15.58	-12.78			
	3	0.0165	25	3 PAI-1	43	1 microsomal trifluoride transfer protein(G-493T)	96	23 DL receptor related protein(C768T)	14.29	-18.64			
	3	0.0158	4	1 Alpha estrogen receptor	80	3 C-C chemokine receptor 2(G190A)	86	23 DL receptor related protein(C768T)	13.83	-18			
	2	0.0112	10	12 GP1b/IIa	18	23 serotonin 2A receptor	86		13.49	-99			
	3	0.027	33	1 MCP-(A-2518G)	80	3 C-C chemokine receptor 2(G190A)	88	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	12.85	-0.05			
	3	0.0139	73	1 VEGF(C-634G)	89	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	90	12 IL-18(G-37C)	11.24	-9.14			
	3	0.0082	30	3 beta Fib(G148T)	38	3 PON1(Gly192Arg)	91	1 Interleukin(G-334G)	10.9	-99			
	3	0.0102	33	1 MCP-(A-2518G)	36	1 alpha-Fib(Thr312Ala)	88	23 DL receptor related protein(C768T)	10.9	-8.93			
	3	0.011	70	1 adiponectin(G94G)	86	3 IL-8(G-207A)	97	1 Methionine synthase(A2756G(A599.9G))	10.57	-3.35			
	3	0.0121	30	3 beta Fib(G148T)	32	12 MTHFR(G877T)	38	3 PON1(Gly192Arg)	98.51	-3.27			
	3	0.0156	4	1 Alpha estrogen receptor	38	3 PON1(Gly192Arg)	90	12 IL-18(G-37C)	9.48	-13.24			
	3	0.0083	13	3 Factor XII	68	3 bradykinin B2 receptor(G-587)	84	23 Interleukin 1 beta(C3953T)	9	-99			
	3	0.0078	25	3 PAI-1	73	1 VEGF(C-634G)	88	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	8.89	-89			
	3	0.0062	40	12 beta3 adrenoreceptor(Trp84Arg)	84	12 TNFalpha(G-238A)	85	3 Histoionthorakal(A5778C)	6.81	-99			
	3	0.0084	13	3 Factor XII	64	12 TNFalpha(G-238A)	82	1 Interleukin 10(G-102A)	7.82	-1.47			
	3	0.0174	4	1 Alpha estrogen receptor	8	3 HMFQNA	26	23 Eno 2B9	7.7	-11.34			
	3	0.0095	13	3 Factor XII	68	3 bradykinin B2 receptor(G-587)	78	3 endothelin-1(G5685T)	7.81	-11.23			
	3	0.0077	30	3 beta Fib(G148T)	98	12 PGC-1(O1302A(Thr304Thr))	99	12 FGC-1(G1584(A314P/S26E))	7.56	-11.17			
	3	0.0119	49	23 Glycoprotein VI(Se218Pro)	69	1 CD18(C1323T)	80	3 C-C chemokine receptor 2(G190A)	7.55	-11.14			
	2	0.0055	25	3 PAI-1	42	3 Glutamate-cysteine ligase	81		6.84	-89			
	2	0.0034	17	1 fractalkine receptor	27	12 TGF beta	45		4.45	-99			
	2	0.0015	31	1 Apo E(Cys12Arg)	88	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	88	3 endothelin-1(G5685T)	7.81	-11.23			
	2	0.0047	33	1 MCP-(A-2518G)	64	12 TNFalpha(G-238A)	92	12 FGC-1(G1584(A314P/S26E))	7.56	-11.17			
	3	0.004	4	1 Alpha estrogen receptor	26	23 Eno 2B9	96	23 DL receptor related protein(C768T)	8.89	-89			
	2	0.0046	4	1 Alpha estrogen receptor	39	3 beta Fib(G148T)	97	3 C-C chemokine receptor 2(G190A)	8.88	-89			
	2	0.0105	10	12 GP1b/IIa	21	1 connexin37	98	3 beta Fib(G148T)	8.82	-89			
	2	0.0033	19	12 GP1b/IIa	37	23 HPA-2(Thr145Met)	97	23 DL receptor related protein(C768T)	8.82	-89			
	2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	22	1 E-selectin	98	3 endothelin-1(G5685T)	4.44	-99			
	2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	29	3 GP1a(A-848G)	99	3 beta Fib(G148T)	4.39	-99			
	2	0.0041	17	1 fractalkine receptor	32	12 MTHFR(C677T)	99	3 beta Fib(G148T)	4.34	-99			
	2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	35	1 E-selectin(Ser219Arg)	99	4.43	-99				
	2	0.0041	17	1 fractalkine receptor	48	12 OAM1(E468K)	99	4.31	-99				
	2	0.0028	17	1 fractalkine receptor	54	1 Interleukin(G-634G)	99		4.3				
	2	0.0038	17	1 fractalkine receptor	79	3 RAGE(C3182Ser)	99	3 beta Fib(G148T)	4.32	-99			
	3	0.0028	25	3 PAI-1	27	12 TGF beta	30	3 beta Fib(G148T)	8.83	-89			
	3	0.0037	25	3 PAI-1	29	3 GP1a(B648G)	30	3 beta Fib(G148T)	8.83	-89			
	2	0.004	25	3 PAI-1	30	3 beta Fib(G148T)	99	8.85	-89				
	2	0.0019	25	3 PAI-1	56	12 HANP2(228C)	99		4.45	-99			
	3	0.0054	25	3 PAI-1	73	1 VEGF(C-634G)	98	23 DL receptor related protein(C768T)	8.88	-89			
	3	0.0079	30	3 beta Fib(G148T)	38	3 PON1(Gly192Arg)	69	1 CD18(G323T)	8.89	-89			
	2	0.0011	31	1 Apo E(Cys12Arg)	86	3 IL-18(G-807A)	99	4.26	-99				
	2	0.0034	31	1 Apo E(Cys12Arg)	87	1 Methionine synthase(A2756G(A599.9G))	99	4.33	-99				
	2	0.0028	31	1 Apo E(Cys12Arg)	89	12 IL-10(C-819T)	99	4.24	-99				
	2	0.001	31	1 Apo E(Cys12Arg)	90	23 DL receptor related protein(C768T)	99	4.31	-89				

負の遺伝子多型セット群

【表 3-2】

Num	SNP	SNP-Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Kai	Odds
3	0.03364	1	3	ABCA1	3	3	ACE	3	3	IGF beta	27	10.24	99
	3	0.04771	23	12IRS-1	51	12	glycoprotein(C80T)	75	23	LTAC804(Thr28Asn)		9.53	99
2	0.02899	23	12IRS-1	75	23	LTAC804(Thr28Asn)						9.16	11.66
	3	0.04003	3	3ACE	51	12	glycoprotein(C80T)	63	12	beta-adrenergic receptor(A48G)		8.02	99
3	0.03356	3	3ACE	42	1	Glutamate-cysteine ligase	50	23	beta2 Adrenoreceptor(C9T)		8.89	11.41	
	3	0.03112	29	12QPI(A168G)	13	12	FactorXII	60	23	beta2 Adrenoreceptor(C9T)		8.24	10.71
3	0.03233	1	3ABCA1	37	1	HPA-20(Thr145Met)	38	12	PON1(Gly182Arg)		7.32	9.74	
	3	0.03233	1	3ABCA1	3	3ACE	98	1	von Willebrand Factor (G-1651A)		6.98	9.39	
3	0.03369	29	12QPI(A168G)	37	1	HPA-20(Thr145Met)	77	3	Adiponectin(G378T)		6.94	99	
	3	0.02454	1	3ABCA1	67	12	QPI(A873A)	96	1	DL receptor related protein(C766T)		6.94	99
3	0.02454	12	12Thrombomodulin	3	3ACE	12	12	Thrombomodulin				6.8	99
	2	0.02033	12	12Thrombomodulin	45	23	lipoprotein lipase(Ser447STOP)	67	12	QPI(A6879A)		6.86	99
2	0.02266	79	1RAGE(Gly82Ser)	54	3	Interleukin(C-634G)						6.49	99
	2	0.01241	3	3ACE	90	3	IL-8(C-137C)					5.7	99
2	0.02122	36	3alpha-F5(Thr312Ala)	79	1	RAGE(Cys76Ser)						4.77	99
1	0.01692	29	1glycogen synthase	54	3	Interleukin(C-634G)						4.72	99
	2	0.02779	68	1bradykinin B2 receptor(C-55T)	77	3	Adiponectin(G227T)					4.52	99
2	0.01831	23	12IRS-1	25	1	PAI-1						4.5	99
	3	0.04011	23	12IRS-1	28	12	antidiuretic hormone(C704G)	74	12	LTAA252G		6.38	99
3	0.04022	23	12IRS-1	28	12	angiotensinogen(C704G)	75	23	LTAC804(Thr28Asn)		9	11.51	99
	3	0.04119	23	12IRS-1	39	23	LTAA252G	74	12	LTAA252G		8.1	11.62
3	0.04116	23	12IRS-1	39	23	GRPG059G	75	23	LTAC804(Thr28Asn)		9.08	11.57	
	3	0.04116	23	12IRS-1	44	3	CETP(Arg451Glu)	74	12	LTAA252G		9.08	11.57
3	0.04116	23	12IRS-1	44	3	CETP(Arg451Glu)	75	23	LTAC804(Thr28Asn)		9.16	11.68	
	3	0.04119	23	12IRS-1	47	3	TNF-alpha	74	12	LTAA252G		9.08	11.57
3	0.04111	23	12IRS-1	47	3	TNF-alpha	75	23	LTAC804(Thr28Asn)		9.18	11.69	
	3	0.03477	23	12IRS-1	51	12	glycoprotein(C80T)	74	12	LTAA252G		9.44	99
3	0.03131	23	12IRS-1	53	12	beta-adrenergic receptor(A46G)	74	12	LTAA252G		7.12	9.51	
	3	0.03111	23	12IRS-1	53	12	beta-adrenergic receptor(A46G)	75	23	LTAC804(Thr28Asn)		7.2	9.61
3	0.03868	23	12IRS-1	70	23	adiponectin(194Q)	74	12	LTAA252G		8.6	11.09	
	3	0.03877	23	12IRS-1	70	23	adiponectin(194Q)	75	23	LTAC804(Thr28Asn)		8.7	11.2
2	0.04116	23	12IRS-1	74	12	LTAA252G					9.06	11.57	
	2	0.02225	23	12IRS-1	80	12	C-C chemoattractant receptor 2(G180A)					6.55	99

正の遺伝子多型又はそのセレクト群

【表 4-1】

Num	SNP-Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Kel	Odds
								SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype
3	0.0236	13	3 FactorXII	68	3	bradykinin B2 receptor(C-581)	90	12	L-18(G-137C)	17.58	-12.78	
3	0.0234	49	23 Glyceraldehyde3 phosphate dehydrogenase (Ser218Pro)	92	12	apolipoprotein E(E3 in exon 4(Arc 158Cys))	75	12	LTA(C804AThr28Asn))	14.38	-8.24	
3	0.0195	25	3 PAI-1	43	1	microsomal triglyceride transfer protein(C-931T)	98	23	LDL receptor related protein(C768T)	14.29	-8.54	
3	0.0158	4	1 Alpha estrogen receptor	80	3	C-C chemokine receptor 2(G190A)	96	23	LDL receptor related protein(C768T)	13.83	-8.8	
2	0.0112	10	12 GP1bIIa	18	23	serotonin 2A receptor	88	3	Villebrand Factor (G-1051A)	13.49	-8.9	
3	0.0272	33	1 MCP-1(A-258G)	80	3	C-C chemokine receptor 2(G190A)	90	12	L-18(G-137C)	12.85	-10.05	
3	0.0266	4	1 Alpha estrogen receptor	5	3	Enos 786	90	12	apoE(G-463A)	12.59	-7.54	
3	0.0264	25	3 PAI-1	29	3	GP1A (G1648G)	55	1	apoE(G-463A)	11.73	-7.16	
3	0.0139	73	1 VEGFC-634G	88	3	von Willebrand Factor (G-1051A)	90	12	L-18(G-137C)	11.24	-6.14	
3	0.0092	39	3 beta Ehr(C198T)	39	3	GPON1(Gly192Arg)	54	1	interleukin 8(C-834G)	10.9	-9.9	
3	0.0102	33	1 MCP-1(A-258G)	36	1	alpha-Fit(Thr312Ala)	96	23	LDL receptor related protein(C768T)	10.9	-8.03	
3	0.0111	70	1 adiponectin(T94G)	86	3	L-18(C-807A)	87	1	Mathionine synthase(A2758G)(Asp818Gly))	9.57	-13.35	
3	0.0063	13	3 FactorXII	68	3	bradykinin B2 receptor(C-581)	84	23	interleukin 1 beta(C8953T)	9	-9.9	
3	0.0078	25	3 PAI-1	73	1	VEGFC-634G	88	3	Villebrand Factor (G-1051A)	8.99	-9.9	
3	0.0062	40	12 beta3 adrenoreceptor(Trp84Arg)	64	12	TNFalpha(G-288A)	85	3	mitochondria(A5718G)	8.91	-9.9	
3	0.0062	40	12 beta3 adrenoreceptor(Trp84Arg)	70	1	adiponectin(T94G)	83	1	Thrombopoietin(A5713G)	8.55	-9.9	
3	0.0185	4	1 Alpha estrogen receptor	38	3	POON1(Gly192Arg)	68	3	Bradykinin B2 receptor(C-587)	8.3	-7.36	
3	0.0094	13	3 FactorXII	64	12	TNFalpha(G-288A)	82	1	interleukin 10(C-1082A)	7.82	-11.47	
3	0.0178	25	3 PAI-1	71	3	resistin(ATG repeat)	76	12	Thrombospondin(G1186C(Ale387Pro))	7.76	-11.41	
3	0.0174	4	1 Alpha estrogen receptor	8	3	HUMPO/DNA	76	23	Enos 288	7.7	-11.34	
3	0.0085	13	3 FactorXII	68	3	bradykinin B2 receptor(C-581)	78	3	endothelin-1(C5685T)	7.61	-11.23	
2	0.0034	17	1 fractalkine receptor	27	12	TGF beta	44.5	4.45	-9.9			
2	0.0015	31	1 Aeo E(Cys12Arg)	88	3	Villebrand Factor (G-1051A)	4.41	4.41	-9.9			
2	0.0047	33	1 MCP-1(A-258G)	64	12	TNFalpha(G-288A)	4.29	4.29	-9.9			
3	0.004	4	1 Alpha estrogen receptor	26	23	Enos 288	98	23	LDL receptor related protein(C768T)	8.69	-9.9	
2	0.0048	4	1 Alpha estrogen receptor	30	3	beta Fib(C148T)	64.52	6.52	-9.9			
3	0.0035	4	1 Alpha estrogen receptor	49	23	Glycophorin V(Ser219Pro)	75	12	LTA(C804AThr28Asn))	10.68	-9.9	
3	0.0088	4	1 Alpha estrogen receptor	98	23	LDL receptor related protein(C768T)	89.5	8.95	-9.9			
2	0.0105	10	12 GP1bIIa	21	1	complement37	9.82	9.82	-9.9			
2	0.0033	10	12 GP1bIIa	37	23	HPA-2(Thr145Met)	6.52	6.52	-9.9			
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	22	1	E-selectin	4.44	4.44	-9.9			
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	29	3	GP1A (G1648G)	4.39	4.39	-9.9			
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	32	12	MTHFR(C677T)	4.34	4.34	-9.9			
2	0.0045	17	1 fractalkine receptor	35	1	E-selectin(Ser128Arg)	4.43	4.43	-9.9			
2	0.0041	17	1 fractalkine receptor	48	12	ICAM1(E469K)	4.31	4.31	-9.9			
2	0.0029	17	1 fractalkine receptor	54	1	interleukin 8(C-834G)	4.3	4.3	-9.9			
2	0.0036	17	1 fractalkine receptor	79	3	AGE(Gly258Ser)	4.32	4.32	-9.9			
3	0.0028	25	3 PAI-1	27	12	TGF beta	4.39	4.39	-9.9			
3	0.0037	25	3 PAI-1	29	3	GP1A (G1648G)	8.93	8.93	-9.9			
2	0.004	25	3 PAI-1	30	3	beta Fib(C148T)	8.93	8.93	-9.9			
3	0.0086	25	3 PAI-1	38	3	POON1(Gly192Arg)	8.95	8.95	-9.9			
2	0.0055	25	3 PAI-1	42	3	Glycophorin V(Ser219Pro)	6.54	6.54	-9.9			
2	0.0019	25	3 PAI-1	56	12	HANPT2(238C)	4.35	4.35	-9.9			
3	0.0054	25	3 PAI-1	73	1	VEGFC-634G	6.06	6.06	-9.9			
2	0.0011	31	1 Apo E(Cys12Arg)	88	3	IL-18(C-834G)	4.28	4.28	-9.9			
2	0.0034	31	1 Apo E(Cys12Arg)	87	1	Mathionine synthase(A2758G)(Asp818Gly))	6.07	6.07	-9.9			
2	0.0086	31	1 Apo E(Cys12Arg)	89	12	IL-10(C-819T)	4.24	4.24	-9.9			
2	0.0026	31	1 Apo E(Cys12Arg)	90	23	LDL receptor related protein(C768T)	4.31	4.31	-9.9			
2	0.001	31	1 Apo E(Cys12Arg)	99	3	PQC-(G1584A(Gly488Ser))	4.33	4.33	-9.9			
3	0.0086	40	12 beta3 adrenoreceptor(Trp84Arg)	49	23	GlycoproteinVI(Ser219Pro)	75	12	LTA(C804AThr28Asn))	9.48	-13.35	
3	0.0064	49	23 GlycoproteinVI(Ser219Pro)	68	12	LTA(C804AThr28Asn))	8.68	8.68	-9.9			

負の遺伝子多型セット群

【表4-2】

	Num	SNP-Freq	SNP-No	Genotypes	Gene	SNP-No	Genotypes	Gene	SNP-No	Genotypes	Gene	SNP-No	Genotypes	Gene	Kai	Odds
3	0.0354	1	3	ABCA1		3	3 ACE		27	3 TGF beta		10.24	99			
3	0.0592	3	3	ACE		75	3 LTA(CB04A(Thr28Asn))		87	23 Methionine synthase(A2756G/Asp819Gly)		10.02	12.8			
3	0.0536	3	3	ACE		39	3 CRP(G1059G)		50	23 beta2 Adrenoreceptor(C797T)		9.87	7.19			
3	0.0347	23	12	IRS-1		51	12 glycoprotein(G807T)		74	12 LTA(A257G)		9.44	99			
2	0.0418	23	12	IRS-1		74	12 LTA(A252G)					9.08	11.57			
3	0.0239	23	12	IRS-1		51	12 glycoprotein(G807T)		53	12 beta-adrenergic receptor(A48G)		9.02	99			
3	0.0403	3	3	ACE		42	1 Glutamater-cystein ligase		50	23 beta2 Adrenoreceptor(Q797T)		8.89	11.41			
3	0.0168	1	3	ABCA1		69	1 CD18(C1323T)		77	3 Adiponectin(G276T)		7.48	99			
3	0.0312	29	12	GPB(A1648G)		37	1 HPA-20(Thr48Met)		38	12 PON1(Gly182Arg)		7.32	9.74			
3	0.0323	1	3	ABCA1		3	3 ACE		88	1 von Willebrand Factor (G-1051A)		6.89	9.38			
3	0.0233	1	3	ABCA1		37	1 HPA-20(Thr48Met)		77	3 Adiponectin(G276T)		6.94	99			
3	0.031	1	3	ABCA1		21	23 connexin37		67	3 CP Ia(G873A)		6.84	99			
3	0.0245	1	3	ABCA1		3	3 ACE		12	12 Thrombomodulin		6.18	99			
2	0.0203	12	12	Thrombomodulin		54	3 Interleukin6(C-634G)					6.49	99			
2	0.0228	79	1	RAGE(G182Ser)		90	3 IL-1B(G-137G)					5.7	99			
2	0.0124	3	3	ACE		79	1 RAGE(G182Ser)					4.77	99			
2	0.0212	36	3	alpha-Fib(Thr312As)		54	3 Interleukin6(C-634G)					4.72	99			
1	0.0162	20	3	glycogen synthase								4.52	99			
2	0.0279	68	1	bradykinin B2 receptor(C-587T)		77	3 Adiponectin(G276T)					4.5	99			
2	0.0141	12	12	Thrombomodulin		80	1 C-C chemokine receptor 2(G190A)					4.1	99			
2	0.0183	23	12	IRS-1		25	1 PAI-1					6.38	99			
3	0.0401	23	12	IRS-1		28	12 angiotensinogen(T704C)		74	12 LTA(A252G)		8	11.51			
3	0.0416	23	12	IRS-1		44	3 CEP(Arc451Glu)		74	12 LTA(A252G)		9.06	11.5			
3	0.0411	23	12	IRS-1		47	3 TNF-alpha		74	12 LTA(A252G)		9.06	11.67			
3	0.031	23	12	IRS-1		53	12 beta-adrenergic receptor(A48G)		74	12 LTA(A252G)		7.12	9.5			
3	0.0366	23	12	IRS-1		70	23 adiponectin(T79G)		74	12 LTA(A252G)		8.8	11.08			

正の遺伝子多型又はそのセット群

【0123】

【表 5-1】

	Num	SNP-Freq	SNP-No	Genotypes[Gene]	SNP-No	Genotype[Gene]	SNP-No	Genotype[Gene]	Ksi	Ords
	3	0.0236	13	3 Factor-XII	68	3 Bradykinin B2 receptor(C-587)	90	12 [-8(G-31C)]	17.58	-12.79
	3	0.0185	25	3 PAI-1	43	1 microsomal triglyceride transfer protein(G-493T)	90	23 [LDL receptor related protein(C768T)]	14.29	-18.64
	3	0.0454	33	1 MCP-1(A-251G)	77	12 Adiponectin(G278T)	90	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	14.27	-0.01
	2	0.0112	10	12 GpIbIIa	18	1 serotonin 2A receptor	90	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	14.27	-0.01
	3	0.0225	25	3 PAI-1	50	1 beta2 Adrenoreceptor(C181T)	90	23 [LDL receptor related protein(C768T)]	12.76	-6.4
	3	0.0265	4	1 Alpha estrogen receptor	5	3 Enos788	90	12 [-8(G-31C)]	12.59	-7.54
	3	0.0225	68	3 Bradykinin B2 receptor(C-587)	12	CD8(C-323T)	90	3 [endothelin-1(C568T)]	12.38	-7.78
	3	0.0139	73	1 MCP-1(C-634G)	88	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	90	12 [-8(G-31C)]	11.24	-9.14
	3	0.0063	30	3 Factor-XII	38	3 PON1(Gly192Arg)	90	23 [interleukin-6(C-634G)]	10.9	-9.9
	3	0.0082	33	1 MCP-1(A-251G)	36	1 alpha-Fib.Throm124a	90	23 [LDL receptor related protein(C768T)]	10.9	-6.93
	3	0.0102	33	1 MCP-1(A-251G)	54	1 interleukin-6(C-634G)	90	1 [-8(G-31C)]	10.84	-9.9
	3	0.0065	20	3 Factor-XII	55	3 MPO(G-493A)	90	3 [bradykinin B2 receptor(C-587)]	10	-9.47
	3	0.0114	4	1 Alpha estrogen receptor	43	1 microsomal triglyceride transfer protein(G-493T)	90	3 [bradykinin B2 receptor(C-587)]	9.04	-3.39
	3	0.0287	4	1 Alpha estrogen receptor	68	3 [bradykinin B2 receptor(C-587)]	90	23 [interleukin-1 beta(C398T)]	9	-9
	3	0.0063	13	3 Factor-XII	68	1 VEGF(C-934G)	90	3 von Willebrand Factor (G-1051A)	6.99	-6.9
	3	0.0078	25	3 PAI-1	73	3 PON1(Gly192Arg)	90	23 [LDL receptor related protein(C768T)]	8.32	-7.77
	3	0.0136	4	1 Alpha estrogen receptor	38	3 PON1(Gly192Arg)	90	23 [LDL receptor related protein(C768T)]	8.69	-9.9
	3	0.0094	13	3 Factor-XII	26	21 Enos298	90	23 [LDL receptor related protein(C768T)]	8.69	-9.9
	3	0.0138	13	3 Factor-XII	64	12 TNFalpha(G-293A)	92	1 [interleukin-10(G-1082A)]	7.82	-11.47
	3	0.0178	25	3 PAI-1	49	23 Glycoprotein VI(Ser219Pro)	77	12 [Thrombospondin4(G1188CA(Ga387Pro))]	7.81	-1.47
	3	0.0179	71	3 resistin(ATG repeat)	71	3 HbH-ONA	76	12 [Thrombospondin4(G1188CA(Ga387Pro))]	7.76	-11.41
	3	0.0174	4	1 Alpha estrogen receptor	8	3 HbH-ONA	28	23 Enos298	7.7	-11.34
	3	0.0195	40	12 Beta3 adrenoreceptor(Tyr64Arg)	53	23 beta2-adrenoreceptor(A460Q)	70	1 [adiponectin(T141D)]	7.67	-1.31
	3	0.0059	4	1 Alpha estrogen receptor	49	23 beta2-adrenoreceptor(A460Q)	63	1 [CYP22C8(Ser359Leu)]	7.49	-1.07
	3	0.0133	40	12 Beta3 adrenoreceptor(Tyr64Arg)	49	23 Glycoprotein VI(Ser219Pro)	77	12 [Adiponectin(G2-67)]	7.31	-6.95
	3	0.0155	13	3 Factor-XII	84	23 interleukin-1 beta(C398T)	93	12 [Thrombospondin1(A5713G)]	7.43	-11
	3	0.0192	33	1 MCP-1(A-251G)	52	23 serotonin promoter(A-181G)	62	1 [apolipoprotein E3 insertion (A158C)]	6.92	-8.68
	3	0.0211	33	1 MCP-1(A-251G)	48	23 (CAM116469K)	90	23 [LDL receptor related protein(C768T)]	6.98	-9.55
	3	0.0113	33	1 MCP-1(A-251G)	73	1 VEGF(C-634G)	86	1 [-8(G-31C)]	6.7	-8.12
	2	0.0055	25	3 PAI-1	42	3 Glutamyl cysteine ligase			9.54	-9.9
	2	0.0045	17	1 Fractalkine receptor	22	1 E-selectin			4.44	-9.9
	2	0.0045	31	1 Apo E(Cys112Arg)	77	12 Adiponectin(G2-67)			4.42	-9.9
	3	0.0052	4	1 Alpha estrogen receptor	9	3 HUMFONA			7.43	-11
	3	0.0048	4	1 Alpha estrogen receptor	12	3 Thrombomodulin			7.43	-11
	3	0.0258	4	1 Alpha estrogen receptor	18	23 serotonin 1 beta(C398T)			10.87	-8.77
	3	0.0359	4	1 Alpha estrogen receptor	20	23 diacylglycerol esterase			7.43	-11
	3	0.0158	4	1 Alpha estrogen receptor	28	23 Enos298			6.6	-10.23
	3	0.0192	4	1 Alpha estrogen receptor	28	23 Enos298			7.24	-10.78
	3	0.0112	4	1 Alpha estrogen receptor	28	3 beta F1c(G148T)			6.48	-9.9
	2	0.0046	4	1 Alpha estrogen receptor	30	3 beta F1c(G148T)			6.48	-9.9
	3	0.0185	4	1 Alpha estrogen receptor	38	23 PON1(Gly192Arg)			6.8	-9.9
	3	0.0185	4	1 Alpha estrogen receptor	49	23 Glycoprotein VI(Ser219Pro)			6.87	-10.92
	3	0.0162	4	1 Alpha estrogen receptor	49	23 Glycoprotein VI(Ser219Pro)			6.95	-10.29
	3	0.0056	4	1 Alpha estrogen receptor	49	23 Glycoprotein VI(Ser219Pro)			6.99	-10.9
	3	0.0037	4	1 Alpha estrogen receptor	49	23 Glycoprotein VI(Ser219Pro)			7.07	-10.58
	2	0.0105	10	12 GpIbIIa	21	1 Cx3cr1(Cys112Arg)			8.82	-9.9
	2	0.0033	10	12 GpIbIIa	37	23 HPA-20(Thr145Met)			8.82	-9.9
	2	0.0045	17	1 Fractalkine receptor	29	3 Cbfa1(A464G)			4.38	-9.9
	2	0.0045	25	1 E-selectin	35	1 E-selectin(Ser228Arg)			4.43	-9.9
	2	0.0045	17	1 Fractalkine receptor	54	1 [beta1-adrenergic receptor(A460Q)]			4.3	-9.9
	2	0.0056	17	1 Fractalkine receptor	73	1 RAGE(Gly87Ser)			4.32	-9.9
	3	0.0037	25	3 PAI-1	29	3 GP1a (A464G)			9.33	-10.74
	2	0.004	25	3 PAI-1	30	3 beta F1c(G148T)			7.56	-11.17
	3	0.0056	25	3 PAI-1	39	3 PON1(Gly192Arg)			7.44	-10.01
	2	0.0045	17	1 Fractalkine receptor	56	23 [CAM1(E464Q)]			4.35	-9.9
	2	0.0045	25	3 PAI-1	67	3 CP1a (G873A)			7.74	-11.39
	3	0.0054	25	3 PAI-1	73	1 VEGF(C-634G)			6.68	-9.9
	3	0.0126	25	3 PAI-1	76	12 Thrombospondin4(G1188CA(Ga387Pro))			7.21	-10.74
	3	0.0101	30	3 beta F1c(G148T)	38	3 PON1(Gly192Arg)			7.69	-11.17
	3	0.0103	30	3 beta F1c(G148T)	39	1 [beta1-adrenergic receptor(A460Q)]			7.44	-10.01
	2	0.003	31	1 Apo E(Cys112Arg)	48	23 [CAM1(E464Q)]			4.22	-9.9
	2	0.0031	31	1 Apo E(Cys112Arg)	53	23 [LDL receptor related protein(C768T)]			4.32	-9.9
	2	0.0034	31	1 Apo E(Cys112Arg)	67	23 [LDL receptor related protein(C768T)]			4.33	-9.9
	2	0.0015	31	1 Apo E(Cys112Arg)	88	3 von Willebrand Factor (G-1051A)			4.41	-9.9
	2	0.003	31	1 Apo E(Cys112Arg)	96	23 [LDL receptor related protein(C768T)]			4.37	-9.9
	3	0.0153	33	1 MCP-1(A-238A)	52	23 [alpha1-antitrombin(A-81Q)]			4.7	-6.42
	2	0.0047	33	1 MCP-1(A-251G)	64	23 [beta1-adrenergic receptor(A-81Q)]			4.29	-9.9

【表5-2】

Num	SNP Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	Kai	Odds
3	0.0598	3	3 ACE	31 CYP (Q1059C)	50	23 bet2 Adrenoreceptor (C78T)	9.67	7.19				
3	0.0348	23	12 IRS-1	51 12 integrin (C807T)	75	23 LTA (C804A/Thr28Asn)	9.53	9.9				
3	0.0329	3	3 ACE	8 12 HUM PONA	32	23 MTHFR (C677T)	9.21	6.84				
2	0.0417	23	12 IRS-1	75 23 LTA (C804A/Thr28Asn)				9.16	11.88			
3	0.0403	3	3 ACE	42 1 Glutamate-cysteate ligase	50	23 bet2 Adrenoreceptor (C78T)	8.88	11.41				
3	0.0281	1	3 ABCA1	25 PAI-1	53	1 bet2-adrenergic receptor (A46Q)	8.59	9.9				
3	0.0461	1	3 ABCA1	53 1 bet2-adrenergic receptor (A46Q)	85	3 Mitochondrial A5178C	7.87	6.2				
3	0.0387	23	12 IRS-1	28 12 angiogenesis agent (T46C)	51	12 glycoprotein (C807T)	7.98	10.29				
3	0.0397	55	12 MPO (G-493A)	86 3 IL-8 (C-807A)	96	1 LDL receptor related protein (C78T)	7.71	6.14				
3	0.0312	29	12 GP (A1648G)	37 1 HP-20 (Thr45Met)	39	12 PON1 (Gly192Arg)	7.32	9.74				
3	0.0323	1	3 ABCA1	3 3 ACE	88	1 von Willebrand Factor (G-1051A)	6.93	9.39				
3	0.0233	1	3 ABCA1	37 1 HP-20 (Thr45Met)	71	3 Adiponectin (C1216T)	6.94	9.9				
3	0.0369	29	12 GP (A1648G)	67 12 GP (G873A)	98	1 LDL receptor related protein (C78T)	6.94	9.9				
3	0.0333	29	12 GP (A1648G)	33 23 MCP-1 (A-2518D)	78	1 endothelin-1 (G866G)	6.88	9.27				
3	0.0336	1	3 ABCA1	88 3 IL-B1C-807A)	89	12 IL-10 (C-819G)	6.82	9.9				
3	0.0245	1	3 ABCA1	3 3 ACE	12	12 Thrombomodulin	6.83	9.9				
3	0.0254	12	12 Thrombomodulin	45 23 lipoprotein lipase (Ser447STOP)	67	12 GP (G873A)	6.66	9.9				
2	0.0203	12	12 Thrombomodulin	54 3 interleukin-6 (C-634G)			6.49	9.9				
2	0.0226	78	1 RAGE (Gly82Ser)	90 3 IL-8 (C-137C)			5.7	9.9				
1	0.0162	20	3 hydrogen synthase									
2	0.0279	68	1 bradykinin B2 receptor (C-53T)	77 3 Adiponectin (G227T)			4.52	9.9				
2	0.0149	55	12 MPO (G-48A)	69 3 CD8 (C1323T)			4.49	9.9				
2	0.0141	12	12 Thrombomodulin	80 1 C-C chemokine receptor 2 (G190A)			4.1	9.9				
3	0.0443	3	3 ACE	37 1 HP-20 (Thr45Met)	50	23 bet2 Adrenoreceptor (C78T)	6.79	6.71				
2	0.0124	3	3 ACE	79 1 RAGE (Gly82Ser)			4.77	9.9				
2	0.0183	23	12 IRS-1	25 1 PAI-1			6.38	9.9				
3	0.0288	23	12 IRS-1	27 23 TGF beta	51	12 glycoprotein (C807T)	7.36	9.9				
3	0.0344	23	12 IRS-1	27 23 TGF beta	58	3 HANP1 (C228C)	6.74	9.11				
3	0.0299	23	12 IRS-1	27 23 TGF beta	74	12 TAA (A52G)	6.67	9.04				
3	0.0399	23	12 IRS-1	27 23 TGF beta	75	23 LTA (C804A/Thr28Asn)	6.75	9.13				
3	0.0324	23	12 IRS-1	27 23 TGF beta	84	1 interleukin 1 beta (C3853T)	6.79	9.9				
3	0.0345	23	12 IRS-1	27 23 TGF beta	94	12 CYP2A4 (A-29G)	6.65	9.02				
3	0.0327	23	12 IRS-1	27 23 TGF beta	98	23 PGC-1 (G1302A/Thr391Thr)	6.95	9.9				
3	0.0401	23	12 IRS-1	28 12 angiotsinogen (T704C)	74	12 TAA (A52G)	9	11.51				
3	0.0402	23	12 IRS-1	28 12 angiotsinogen (T704C)	75	23 LTA (C804A/Thr28Asn)	9.1	11.82				
3	0.0416	23	12 IRS-1	44 3 OETP (Arg451Glu)	74	12 TAA (A52G)	9.06	11.57				
3	0.0416	23	12 IRS-1	44 3 OETP (Arg451Glu)	75	23 LTA (C804A/Thr28Asn)	9.16	11.88				
3	0.0411	23	12 IRS-1	47 3 TNF-alpha	74	12 TAA (A52G)	9.08	11.57				
3	0.0411	23	12 IRS-1	47 3 TNF-alpha	75	23 LTA (C804A/Thr28Asn)	9.16	11.88				
3	0.0372	23	12 IRS-1	51 12 glycoprotein (C807T)	70	23 adiponectin (C94G)	8.99	9.37				
3	0.0347	23	12 IRS-1	51 12 glycoprotein (C807T)	74	12 TAA (A52G)	9.44	9.9				
3	0.0386	23	12 IRS-1	70 23 adiponectin (C94G)	74	12 TAA (A52G)	8.6	11.09				
2	0.0387	23	12 IRS-1	70 23 adiponectin (C94G)	75	23 LTA (C804A/Thr28Asn)	8.7	11.2				
2	0.0416	23	12 IRS-1	74	12 LAA (A52G)	9.06	11.57					

正の遺伝子多型又はそのヤット群

【0125】

【表 6-1】

【0126】

【表 6-2】

Num	SNP-Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	
3	0.006	8	12 HUMPONA	31	12 beta F1 (G1487)	31	3 Adrenoreceptor (G1247)	31	3 Adrenoreceptor (G1247)	1630	5.23
3	0.053	1	3 ACE	39	3 CHRG (G1050)	50	23 beta 2 Adrenoreceptor (G197)	93	23 beta 2 Adrenoreceptor (G197)	9.07	7.18
3	0.039	3	3 ACE	75	12 HUMPONA	32	23 MTHFR (G1717)	916	23 MTHFR (G1717)	8.94	11.88
2	0.0417	23	12 IRS-1	23	12 TAGOCAT (G1784)	50	23 beta 2 Adrenoreceptor (G197)	8.49	23 beta 2 Adrenoreceptor (G197)	11.41	5.17
3	0.0403	3	3 ACE	42	1 Glutamate-5-aminotransferase	78	12 endothelin receptor (G1450)	8.55	12 endothelin receptor (G1450)	5.55	5.17
3	0.0523	29	12 GPI (G1648G)	37	12 HPA-2 (G1456H)	83	1 beta 2-adrenergic receptor (G450)	6.59	1 beta 2-adrenergic receptor (G450)	6.59	3.29
3	0.0219	1	3 ABCA1	25	1 PAI-1	88	1 LD1 receptor (linked protein C1857)	7.71	1 LD1 receptor (linked protein C1857)	7.11	6.14
3	0.0317	55	12 INP01 (G-534)	86	3 LIG (G1024)	724	1 Interulin 1 beta (G1855)	7.12	1 Interulin 1 beta (G1855)	5.88	5.88
2	0.041	29	12 HUMPONA	38	12 PON1 (G1102Arg)	84	1 Interulin 1 beta (G1855)	6.77	1 Interulin 1 beta (G1855)	7.12	7.12
3	0.0535	12	12 Thrombomodulin	63	1 beta 2-adrenergic receptor (G450)	88	1 von Willebrand Factor (G-105A)	6.59	1 von Willebrand Factor (G-105A)	6.59	9.39
3	0.0323	1	3 ABCA1	3	3 ACE	77	3 adenosine A1 receptor (G2276)	6.54	3 adenosine A1 receptor (G2276)	6.54	8.83
3	0.0233	1	3 ABCA1	37	1 HPA-2 (G1456H)	89	23 beta 2-adrenergic receptor (G1456H)	6.59	23 beta 2-adrenergic receptor (G1456H)	6.59	6.01
3	0.040	36	3 alpha-F1 (G1212A)	93	21 comtmete3	97	3 GP-6 (G123A)	6.54	3 GP-6 (G123A)	6.54	6.54
3	0.031	1	3 ABCA1	21	23 comtmete3	80	3 LIG (G-507A)	6.59	3 LIG (G-507A)	6.59	6.59
3	0.0318	1	3 ABCA1	80	3 LIG (G-507A)	89	12 Thrombomodulin	6.58	12 Thrombomodulin	6.58	6.58
3	0.0245	1	3 ABCA1	3	3 ACE	12	1 Interulin 1 beta (G1855)	6.49	1 Interulin 1 beta (G1855)	6.49	6.49
2	0.0203	12	12 Thrombomodulin	54	3 Interulin 1 beta (G-1370)	80	3 LIG (G-507A)	6.57	3 LIG (G-507A)	6.57	6.57
2	0.0226	79	1 RAGE (G1252A)	54	3 Interulin 1 beta (G-524)	80	3 LIG (G-507A)	4.72	3 LIG (G-507A)	4.72	8.84
2	0.0212	20	3 alpha-F1 (G1212A)	54	3 Interulin 1 beta (G-524)	89	3 LIG (G-507A)	4.72	3 LIG (G-507A)	4.72	8.84
1	0.0182	20	3 glucuronidase	77	3 Adrenoreceptor (G2161)	45	23 beta 2 Adrenoreceptor (G197)	6.54	23 beta 2 Adrenoreceptor (G197)	6.54	6.54
2	0.029	68	1 beta 2 adrenergic receptor (G-587)	69	3 C18G (G1241)	68	3 HANP (G1223IC)	6.49	3 HANP (G1223IC)	6.49	6.49
2	0.0149	55	12 HUMPONA	80	1 C-chemokine receptor 2 (G1994)	74	12 LIG (A550)	6.87	12 LIG (A550)	6.87	6.87
2	0.0141	12	12 Thrombomodulin	80	12 HUMPONA	75	23 LIG (G1241TH2545)	6.75	23 LIG (G1241TH2545)	6.75	6.75
3	0.0349	3	3 ACE	8	12 HUMPONA	84	1 Interulin 1 beta (G1855)	6.19	1 Interulin 1 beta (G1855)	6.19	6.19
3	0.0443	3	3 ACE	37	1 RAGE (G1252A)	84	12 DPRA (A44-280G)	6.05	12 DPRA (A44-280G)	6.05	6.05
3	0.024	3	2 ACE	79	1 RAGE (G1252A)	98	23 LIG (G1241TH2545)	6.95	23 LIG (G1241TH2545)	6.95	6.95
2	0.0183	23	12 IRS-1	25	1 PAI-1	79	12 LIG (A550)	9	12 LIG (A550)	9	12 LIG (A550)
3	0.0334	23	12 IRS-1	27	12 IRS-1	80	23 LIG (G1241TH2545)	6.74	23 LIG (G1241TH2545)	6.74	6.74
3	0.0299	23	12 IRS-1	27	12 IRS-1	74	12 LIG (A550)	9.05	12 LIG (A550)	9.05	11.52
3	0.0299	23	12 IRS-1	27	12 IRS-1	75	23 LIG (G1241TH2545)	9.16	23 LIG (G1241TH2545)	9.16	11.53
3	0.0204	29	12 IRS-1	27	12 IRS-1	84	12 DPRA (A44-280G)	9.05	12 DPRA (A44-280G)	9.05	11.57
3	0.0345	23	12 IRS-1	27	12 IRS-1	75	23 LIG (G1241TH2545)	9.16	23 LIG (G1241TH2545)	9.16	11.68
3	0.0327	23	12 IRS-1	27	12 IRS-1	75	23 LIG (G1241TH2545)	9.16	23 LIG (G1241TH2545)	9.16	11.68
3	0.0041	23	12 IRS-1	28	12 beta 1 integrin (G1487)	74	23 LIG (G1241TH2545)	9.16	23 LIG (G1241TH2545)	9.16	11.68
3	0.002	23	12 IRS-1	28	12 beta 1 integrin (G1487)	75	23 LIG (G1241TH2545)	9.16	23 LIG (G1241TH2545)	9.16	11.68
3	0.0042	23	12 IRS-1	44	3 CEP (A44-51(Gu))	74	12 LIG (G1241TH2545)	9.05	12 LIG (G1241TH2545)	9.05	11.57
3	0.0016	23	12 IRS-1	44	3 CEP (A44-51(Gu))	75	23 LIG (G1241TH2545)	9.05	23 LIG (G1241TH2545)	9.05	11.57
3	0.0116	23	12 IRS-1	47	3 TNF-1	74	12 LIG (A550)	9.05	12 LIG (A550)	9.05	11.57
3	0.0411	23	12 IRS-1	47	3 TNF-1	75	23 LIG (G1241TH2545)	9.05	23 LIG (G1241TH2545)	9.05	11.57
3	0.0386	23	12 IRS-1	70	23 adenosine A1 receptor (G1487)	74	12 LIG (G1241TH2545)	9.05	23 adenosine A1 receptor (G1487)	9.05	11.57
3	0.0087	23	12 IRS-1	74	23 adenosine A1 receptor (G1487)	75	23 LIG (G1241TH2545)	9.05	23 LIG (G1241TH2545)	9.05	11.57
2	0.0116	23	12 IRS-1	74	12 LIG (G1241TH2545)	75	12 PON1 (G1102Arg)	7.32	12 PON1 (G1102Arg)	7.32	8.74

正の遺伝子多型又はそのセリト群

【0127】

【表7-1】

貞の酒伝子を翻セハ上篇

〔0128〕

【表 7-2】

Num	SNP-Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene
3	0.0003	9	12 HUMPONA		30	12 beta Fib(G148T)		31	3 Acp(Ecv112Acp)		1538	5.33							
3	0.1164	3	3 ACE		33	3 MCP-(A-258G)		67	12 Gp16(G872A)		1239	4.44							
3	0.0316	3	3 ACE		39	3 CEP(G168G)		50	23 beta Adrenoreceptor(G197T)		947	7.10							
3	0.0567	1	3 ABCA1		80	3 C-C chemokine receptor CG190A		55	12 Nucleophosmin(B617D)		948	11.79							
3	0.0529	3	3 ACE		81	3 HUMPONA		32	23 Gp16(HPRG177)		251	9.92							
2	0.0416	23	12 IRS-1		74	12 LTA(A252D)		70	12 Adenylate cyclase(C79T)		936	1.57							
3	0.0721	53	1 beta-1 integrin receptor(A489)		67	12 Gp16(G73A)		50	23 beta Adrenoreceptor(G197T)		839	11.41							
3	0.0403	3	3 ACE		42	1 Glutamate-cysteine lyase		55	12 ACPD(GA117-28Asn)		837	6.77							
3	0.0119	33	3 MCP-(A-258G)		42	1 Glutamate-cysteine lyase		75	12 endochitinase(G508T)		835	6.17							
3	0.0523	29	12 Gp16(A146G)		37	1 HPA-2(Thr 45Met)		78	12 beta-1 integrin receptor(G49D)		836	9.9							
3	0.0281	1	3 ABCA1		25	1 PAI-1		53	1 beta-1 integrin receptor(G49D)		838	4.24							
3	0.0632	29	12 Gp16(A146G)		39	3 CRP(G105D)		78	12 endochitinase(G508T)		838	4.24							
3	0.0165	9	12 HUMPONA		90	3 IL-10(G-137G)		93	23 Thromboxane A2 receptor(A51G)		839	4.22							
3	0.0166	33	3 MCP-(A-258G)		67	12 Gp16(G73A)		75	12 ACPD(GA117-28Asn)		943	9.63							
3	0.0563	12	12 Thrombomodulin		53	1 beta-1 integrin receptor(A46G)		84	1 integrase 1 beta(C585T)		712	5.77							
3	0.0523	1	3 ABCA1		3	1 ACE		88	1 von Willebrand Factor (G-65A)		839	9.39							
3	0.0233	1	3 ABCA1		37	1 HPA-2(Thr 45Met)		53	1 heparanase receptor(A46G)		838	4.41							
3	0.0215	1	1 ACE		37	1 HPA-2(Thr 45Met)		68	1 heparanase receptor(A46G)		837	4.41							
3	0.0342	12	12 Thrombomodulin		49	1 beta-3 integrin receptor(Gm8A)		68	1 heparanase receptor(A46G)		837	4.41							
3	0.0443	35	12 KPO(G-453A)		79	12 RAGE(G1972A)		83	23 Thromboxane A2 receptor(A51G)		838	4.42							
3	0.0705	3	3 ACE		67	12 Gp16(G73A)		83	1 integrase 1 beta(C585T)		712	5.77							
3	0.0596	51	3 thromborelief(C80TT)		71	12 reelin(ATG repeat)		88	1 von Willebrand Factor (G-65A)		839	9.39							
2	0.0272	12	12 Thrombomodulin		75	12 TAC(C804A)Thr 26(Am)					636	9.9							
2	0.0303	12	12 Thrombomodulin		54	3 integrase 1(C-334G)					639	9.9							
2	0.0212	36	3 integrase 1(C-334G)		64	3 integrase 1(C-334G)					649	9.9							
1	0.0162	20	3 hydrogen synthase		77	3 ADP-ribosyltransferase(G276T)					647	9.9							
2	0.0279	68	12 bradykinin B2 receptor(C-587)		69	3 ADP-ribosyltransferase(G276T)					652	9.9							
2	0.0149	55	12 MPD(G-453A)		77	3 ADP-ribosyltransferase(G276T)					653	9.9							
3	0.0245	1	3 ABCA1		3	1 ACE					654	9.9							
3	0.0443	3	3 ACE		37	1 HPA-2(Thr 15Met)		80	23 Thromboxane A2 receptor(A51G)		837	4.41							
3	0.0244	9	12 HUMPONA		10	12 integrin		31	3 Acp(Ecv112Acp)		839	5.13							
3	0.0371	8	12 HUMPONA		15	12 MMP-12		31	3 Acp(Ecv112Acp)		839	4.42							
3	0.0301	9	12 HUMPONA		21	12 connexin-31		31	3 Acp(Ecv112Acp)		1332	4.42							
3	0.0192	8	12 HUMPONA		24	12 integrin		31	3 Acp(Ecv112Acp)		1237	4.22							
3	0.0383	8	12 HUMPONA		26	12 integrin		31	3 Acp(Ecv112Acp)		1458	5.21							
2	0.0139	8	12 HUMPONA		31	12 integrin		31	3 Acp(Ecv112Acp)		1083	4.32							
2	0.0183	23	12 IRS-1		25	1 PAI-1					1322	4.42							
3	0.0314	23	12 IRS-1		27	12 TGF beta		58	3 HANP(T238G)		874	9.11							
3	0.0293	23	12 IRS-1		27	12 TGF beta		74	12 LTA(A252D)		667	9.04							
3	0.0374	23	12 IRS-1		27	12 TGF beta		84	1 integrin beta(C385T)		876	9.9							
3	0.0345	23	12 IRS-1		27	12 TGF beta		94	12 C734A(K-200G)		605	9.02							
3	0.0401	23	12 IRS-1		28	12 angiogenesis inhibitor(T70G)		74	12 LTA(A252D)		9	11.5							
3	0.0312	28	12 Gp16(A168G)		37	1 HPA-2(Thr 15Met)		38	12 PON1(G192A)		732	9.74							
2	0.0349	29	12 Gp16(A168G)		39	12 SOD(G192A)		78	12 endothelin-1(C65G)		742	4.62							
3	0.0473	28	12 Gp16(A168G)		42	12 glutathione S-transferase		93	12 LTP receptor related protein(C765T)		694	8.9							
3	0.0366	28	12 Gp16(A168G)		67	12 Gp16(G73A)					639	8.9							

正子多群又はセラセラ

【表 8-1】

【0130】

出証特2004-3106731

【表 8-2】

Num	SNP-Freq	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene	SNP-No	Genotype	Gene			
1	0.0105	8	12	HUMPOWA	30	12	beta-adrenergic receptor(G148T)	31	3	Ad	12	beta-adrenergic receptor(G148T)	1608	5.33								
2	0.1164	53	3	ACE	31	3	ACEP-1(A-258Q)	67	12	GP	12	GP	12	GP	12	GP	12	GP	12			
3	0.1176	53	1	beta-adrenergic receptor(A66G)	23	3	IRS-1	70	12	adrenergic receptor(T94G)	67	12	beta-adrenergic receptor(T94G)	1329	4.44							
4	0.0797	8	12	HUMPOWA	28	1	beta-adrenergic receptor(T94G)	45	12	IRS-1	45	1	beta-adrenergic receptor(T94G)	1329	3.09							
5	0.0897	12	12	HUMPOWA	42	1	beta-adrenergic receptor(T94G)	50	23	beta2-adrenergic receptor(C97S)	839	11.41										
6	0.0403	3	3	ACE	31	1	beta-adrenergic receptor(T94G)	78	12	endothelin-1(G566S)	839	5.17										
7	0.0523	29	12	GP	12	beta-adrenergic receptor(T94G)	91	3	Hochschild(A5178Q)	839	8.84											
8	0.1193	12	12	HUMPOWA	94	1	beta-adrenergic receptor(T94G)	93	23	beta2-adrenergic receptor(C97S)	839	3.04										
9	0.0443	3	3	ACE	31	1	beta-adrenergic receptor(T94G)	50	23	beta2-adrenergic receptor(C97S)	749	6.71										
10	0.0584	3	3	ACE	19	12	IRS-9	50	23	beta2-adrenergic receptor(C97S)	839	5.13										
11	0.0914	1	3	ABCA1	38	12	PON1(Gly192Asp)	80	3	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	3.74										
12	0.0911	12	12	Thrombomodulin	21	1	coagulation factor III	85	3	Hochschild(A5178Q)	839	3.14										
13	0.0897	3	3	ACE	12	12	Thrombomodulin	45	3	Hochschild(A5178Q)	839	8.05										
14	0.0461	1	3	ABCA1	53	1	beta-adrenergic receptor(A46G)	85	3	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	737	6.2										
15	0.0729	1	3	ABCA1	10	3	SPFH1	85	1	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	737	7.76										
16	0.0603	3	3	ACE	38	12	PON1(Gly192Asp)	86	1	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	737	3.93										
17	0.0415	29	12	GP	12	beta-adrenergic receptor(T94G)	42	1	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	737	7.42											
18	0.0205	61	3	coagulation factor III	86	1	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	86	1	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	737	7.25										
19	0.0715	1	3	ABCA1	93	3	coagulation factor III	86	1	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	737	7.14										
20	0.0847	77	3	Adiponectin(G278T)	94	12	CTPA(G-210G)	96	3	DL receptor related protein(C96S)	737	3.13										
21	0.0503	12	12	Thrombomodulin	53	1	beta-adrenergic receptor(A46G)	86	1	interleukin-1 beta(C39S)	737	5.77										
22	0.0233	1	3	ABCA1	37	1	beta2-adrenergic receptor(A46G)	77	3	Adiponectin(G278T)	737	6.94										
23	0.0342	12	12	Thrombomodulin	40	3	beta2-adrenergic receptor(T94G)	86	1	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	737	6.87										
24	0.0443	65	12	GP	12	beta2-adrenergic receptor(T94G)	79	12	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	0.84									
25	0.0557	51	3	coagulation factor III	92	1	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	86	1	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	86	0.75										
26	0.0102	20	3	lysophosphatidic acid	1	3	coagulation factor III	12	12	Thrombomodulin	839	4.52										
27	0.0245	1	3	ABCA1	3	3	ACE	83	1	beta2-adrenergic receptor(A46G)	839	6.3										
28	0.0113	1	3	ABCA1	28	12	endothelin-1(G566S)	839	1	beta2-adrenergic receptor(A46G)	839	7.17										
29	0.0576	1	3	ABCA1	31	1	beta2-adrenergic receptor(A46G)	839	1	beta2-adrenergic receptor(C97T)	839	6.86										
30	0.0463	3	3	ACE	7	1	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	23	beta2-adrenergic receptor(C97T)	737	7.42										
31	0.0459	3	3	ACE	8	12	HUMPOWA	31	3	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	5.13										
32	0.0359	3	3	ACE	13	12	Factor XII	50	23	beta2-adrenergic receptor(G190A)	839	8.24										
33	0.0359	3	3	ACE	13	12	Factor XII	50	23	beta2-adrenergic receptor(G190A)	839	9.6										
34	0.0437	3	3	ACE	13	12	Factor XII	50	23	beta2-adrenergic receptor(G190A)	839	6.61										
35	0.0332	3	3	ACE	40	3	beta2-adrenergic receptor(T94G)	50	23	beta2-adrenergic receptor(G190A)	839	5.57										
36	0.027	3	3	ACE	50	23	beta2-adrenergic receptor(G190A)	31	3	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	6.72										
37	0.024	8	12	HUMPOWA	10	3	GP	12	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	4.52									
38	0.0799	8	12	HUMPOWA	10	3	GP	12	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	7.66									
39	0.0107	8	12	HUMPOWA	15	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	31	3	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	3.32										
40	0.098	8	12	HUMPOWA	15	12	MMP-12	6	12	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	3.26								
41	0.0989	8	12	HUMPOWA	23	3	IRS-1	3	3	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	7.64										
42	0.0763	8	12	HUMPOWA	23	3	IRS-1	67	12	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	3.32								
43	0.0899	8	12	HUMPOWA	26	1	Endo	50	3	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	7.7										
44	0.0899	8	12	HUMPOWA	26	1	Endo	268	32	MTHFR(C677T)	839	7.66										
45	0.0776	8	12	HUMPOWA	30	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	67	12	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	3.26								
46	0.0783	8	12	HUMPOWA	30	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	67	3	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	3.32										
47	0.1039	8	12	HUMPOWA	31	3	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	67	3	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	4.52										
48	0.0454	8	12	HUMPOWA	32	23	MTHFR(C677T)	839	3	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	7.09										
49	0.0395	8	12	HUMPOWA	32	23	MTHFR(C677T)	93	9	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	3.15										
50	0.0433	8	12	HUMPOWA	33	12	RON(G1124R)	67	12	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	3.27								
51	0.0891	8	12	HUMPOWA	33	12	RON(G1124R)	67	12	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	7.7								
52	0.0891	8	12	HUMPOWA	30	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	67	12	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	7.66								
53	0.0765	29	3	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	90	3	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	6.38											
54	0.0575	12	12	Thrombomodulin	70	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	8	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	7.72										
55	0.0512	29	2	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	91	3	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	9.74											
56	0.0401	29	2	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	38	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	7.49											
57	0.0525	29	12	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	67	78	12	endothelin-1(G566S)	839	3.15										
58	0.0569	29	12	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	67	97	12	endothelin-1(G566S)	839	3.19										
59	0.0515	29	3	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	67	55	12	endothelin-1(G566S)	839	11.07										
60	0.1176	53	3	beta2-adrenergic receptor(A46G)	67	92	12	endothelin-1(G566S)	839	11.32												
61	0.1094	53	3	beta2-adrenergic receptor(A46G)	67	62	1	beta2-adrenergic receptor(A46G)	839	9.01												
62	0.0727	53	3	beta2-adrenergic receptor(A46G)	67	70	12	endothelin-1(G566S)	839	4.41												
63	0.0149	55	12	MPG(G-165A)	69	99	3	GP	12	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	4.19										
64	0.0270	69	2	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	71	3	Adiponectin(G216)	71	3	beta2-chlorophenyl receptor(G190A)	839	4.31										

【0131】

【表9-1】

【0 1 3 2】

【表9-2】

2 0047	23	1 MCP- (A-2510)	41	3 CTPA (A-910)	45	21 Isopropyl laurate (See 415102)
2 0048	33	1 MCP- (A-2510)	45	23 Isopropyl laurate (See 415102)	45	641 -35
3 0051	33	1 MCP- (A-2510)	50	1 Isopropyl laurate (See 415102)	50	641 -35
3 0052	33	1 MCP- (A-2510)	52	23 Isopropyl laurate (See 415102)	52	71 -34
3 0053	33	1 MCP- (A-2510)	52	23 Isopropyl laurate (See 415102)	52	71 -34
3 0054	33	1 MCP- (A-2510)	52	23 Isopropyl laurate (See 415102)	52	71 -34
3 0055	33	1 MCP- (A-2510)	53	23 Isopropyl laurate (See 415102)	53	641 -35
3 0056	33	1 MCP- (A-2510)	54	23 Isopropyl laurate (See 415102)	54	641 -35
2 0047	33	1 MCP- (A-2510)	54	12 THF (G-238A)	54	421 -34
2 0048	33	1 MCP- (A-2510)	73	1 VEG (G-846)	73	641 -35
3 0055	49	12 Isopropyl laurate (See 21520)	49	23 Glucopyranose (See 21520)	49	946 -43
3 0056	49	23 Glucopyranose (See 21520)	68	3 Isopropyl laurate (See 415102)	68	946 -43
2 0054	49	23 Glucopyranose (See 21520)	68	12 LTA (C9A (124A))	68	946 -43
3 0174	68	3 Isopropyl laurate (See 415102)	69	12 LTA (C9A (124A))	69	846 -39
3 0175	68	3 Isopropyl laurate (See 415102)	69	12 LTA (C9A (124A))	69	1044 -217
3 0053	68	3 Isopropyl laurate (See 415102)	69	12 LTA (C9A (124A))	69	701 -244
2 0049	68	3 Isopropyl laurate (See 415102)	96	21 LDL receptor related protein (G-957)	96	743 -304
2 0051	73	1 VEG (G-846)	75	12 LTA (C9A (124A))	75	871 -246
2 0052	73	1 VEG (G-846)	75	21 LDL receptor related protein (G-957)	75	871 -246
3 0171	73	1 VEG (G-846)	76	21 LDL receptor related protein (G-957)	76	946 -43
3 0172	73	1 VEG (G-846)	76	21 LDL receptor related protein (G-957)	76	946 -43
3 0173	73	1 VEG (G-846)	76	21 LDL receptor related protein (G-957)	76	946 -43
3 0174	73	1 VEG (G-846)	76	21 LDL receptor related protein (G-957)	76	946 -43
3 0175	73	1 VEG (G-846)	76	21 LDL receptor related protein (G-957)	76	946 -43
3 0176	73	1 VEG (G-846)	76	21 LDL receptor related protein (G-957)	76	946 -43
3 0051	73	1 VEG (G-846)	76	21 LDL receptor related protein (G-957)	76	946 -43
3 0052	73	1 VEG (G-846)	76	21 LDL receptor related protein (G-957)	76	946 -43
3 0053	73	1 VEG (G-846)	76	21 LDL receptor related protein (G-957)	76	946 -43
3 0054	73	1 VEG (G-846)	76	21 LDL receptor related protein (G-957)	76	946 -43
3 0055	73	1 VEG (G-846)	76	21 LDL receptor related protein (G-957)	76	946 -43
3 0056	73	1 VEG (G-846)	76	21 LDL receptor related protein (G-957)	76	946 -43

【0133】

【表9-3】

No.	Name	Sip-No.	Gewicht Gramm	SIP-No	Gewicht Gramm		SIP-No	Gewicht Gramm		SIP-No	Gewicht Gramm	
					Stück	Stück		Stück	Stück		Stück	Stück
1	0.1622	1	1.1	12	1	1	24	1	1	3	1	1
2	0.1616	1	1.1	13	1	1	25	1	1	4	1	1
3	0.1616	2	3.6	14	1	1	26	1	1	5	1	1
4	0.1658	2	3.6	15	1	1	27	1	1	6	1	1
5	0.2620	3	1.1	16	1	1	28	1	1	7	1	1
6	0.1694	3	1.1	17	1	1	29	1	1	8	1	1
7	0.1717	3	1.1	18	1	1	30	1	1	9	1	1
8	0.2886	3	3.6	19	1	1	31	1	1	10	1	1
9	0.2454	33	3.6	20	1	1	32	1	1	11	1	1
10	0.1818	1	1	21	1	1	33	1	1	12	1	1
11	0.1593	53	1	22	1	1	34	1	1	13	1	1
12	0.1727	1	1	23	1	1	35	1	1	14	1	1
13	0.1765	1	1	24	1	1	36	1	1	15	1	1
14	0.1765	1	1	25	1	1	37	1	1	16	1	1
15	0.1744	3	3.6	26	1	1	38	1	1	17	1	1
16	0.0585	3	3.6	27	1	1	39	1	1	18	1	1
17	0.0585	3	3.6	40	1	1	41	1	1	19	1	1
18	0.1616	3	3.6	41	1	1	42	1	1	20	1	1
19	0.1117	8	1.1	43	1	1	44	1	1	21	1	1
20	0.1622	8	1.1	45	1	1	46	1	1	22	1	1
21	0.1616	9	1.1	47	1	1	48	1	1	23	1	1
22	0.1616	10	1.1	49	1	1	50	1	1	24	1	1
23	0.0525	3	3.6	51	1	1	52	1	1	25	1	1
24	0.1616	3	3.6	53	1	1	54	1	1	26	1	1
25	0.1616	3	3.6	55	1	1	56	1	1	27	1	1
26	0.0525	3	3.6	57	1	1	58	1	1	28	1	1
27	0.1616	3	3.6	59	1	1	60	1	1	29	1	1
28	0.1616	3	3.6	61	1	1	62	1	1	30	1	1
29	0.1616	3	3.6	63	1	1	64	1	1	31	1	1
30	0.1616	3	3.6	65	1	1	66	1	1	32	1	1
31	0.1616	3	3.6	67	1	1	68	1	1	33	1	1
32	0.1616	3	3.6	69	1	1	70	1	1	34	1	1
33	0.1616	3	3.6	71	1	1	72	1	1	35	1	1
34	0.1616	3	3.6	73	1	1	74	1	1	36	1	1
35	0.1616	3	3.6	75	1	1	76	1	1	37	1	1
36	0.1616	3	3.6	77	1	1	78	1	1	38	1	1
37	0.1616	3	3.6	79	1	1	80	1	1	39	1	1
38	0.1616	3	3.6	81	1	1	82	1	1	40	1	1
39	0.1616	3	3.6	83	1	1	84	1	1	41	1	1
40	0.1616	3	3.6	85	1	1	86	1	1	42	1	1
41	0.1616	3	3.6	87	1	1	88	1	1	43	1	1
42	0.1616	3	3.6	89	1	1	90	1	1	44	1	1
43	0.1616	3	3.6	91	1	1	92	1	1	45	1	1
44	0.1616	3	3.6	93	1	1	94	1	1	46	1	1
45	0.1616	3	3.6	95	1	1	96	1	1	47	1	1
46	0.1616	3	3.6	97	1	1	98	1	1	48	1	1
47	0.1616	3	3.6	99	1	1	100	1	1	49	1	1
48	0.1616	3	3.6	101	1	1	102	1	1	50	1	1
49	0.1616	3	3.6	103	1	1	104	1	1	51	1	1
50	0.1616	3	3.6	105	1	1	106	1	1	52	1	1
51	0.1616	3	3.6	107	1	1	108	1	1	53	1	1
52	0.1616	3	3.6	109	1	1	110	1	1	54	1	1
53	0.1616	3	3.6	111	1	1	112	1	1	55	1	1
54	0.1616	3	3.6	113	1	1	114	1	1	56	1	1
55	0.1616	3	3.6	115	1	1	116	1	1	57	1	1
56	0.1616	3	3.6	117	1	1	118	1	1	58	1	1
57	0.1616	3	3.6	119	1	1	120	1	1	59	1	1
58	0.1616	3	3.6	121	1	1	122	1	1	60	1	1
59	0.1616	3	3.6	123	1	1	124	1	1	61	1	1
60	0.1616	3	3.6	125	1	1	126	1	1	62	1	1
61	0.1616	3	3.6	127	1	1	128	1	1	63	1	1
62	0.1616	3	3.6	129	1	1	130	1	1	64	1	1
63	0.1616	3	3.6	131	1	1	132	1	1	65	1	1
64	0.1616	3	3.6	133	1	1	134	1	1	66	1	1
65	0.1616	3	3.6	135	1	1	136	1	1	67	1	1
66	0.1616	3	3.6	137	1	1	138	1	1	68	1	1
67	0.1616	3	3.6	139	1	1	140	1	1	69	1	1
68	0.1616	3	3.6	141	1	1	142	1	1	70	1	1
69	0.1616	3	3.6	143	1	1	144	1	1	71	1	1
70	0.1616	3	3.6	145	1	1	146	1	1	72	1	1
71	0.1616	3	3.6	147	1	1	148	1	1	73	1	1
72	0.1616	3	3.6	149	1	1	150	1	1	74	1	1
73	0.1616	3	3.6	151	1	1	152	1	1	75	1	1
74	0.1616	3	3.6	153	1	1	154	1	1	76	1	1
75	0.1616	3	3.6	155	1	1	156	1	1	77	1	1
76	0.1616	3	3.6	157	1	1	158	1	1	78	1	1
77	0.1616	3	3.6	159	1	1	160	1	1	79	1	1
78	0.1616	3	3.6	161	1	1	162	1	1	80	1	1
79	0.1616	3	3.6	163	1	1	164	1	1	81	1	1
80	0.1616	3	3.6	165	1	1	166	1	1	82	1	1
81	0.1616	3	3.6	167	1	1	168	1	1	83	1	1
82	0.1616	3	3.6	169	1	1	170	1	1	84	1	1
83	0.1616	3	3.6	171	1	1	172	1	1	85	1	1
84	0.1616	3	3.6	173	1	1	174	1	1	86	1	1
85	0.1616	3	3.6	175	1	1	176	1	1	87	1	1
86	0.1616	3	3.6	177	1	1	178	1	1	88	1	1
87	0.1616	3	3.6	179	1	1	180	1	1	89	1	1
88	0.1616	3	3.6	181	1	1	182	1	1	90	1	1
89	0.1616	3	3.6	183	1	1	184	1	1	91	1	1
90	0.1616	3	3.6	185	1	1	186	1	1	92	1	1
91	0.1616	3	3.6	187	1	1	188	1	1	93	1	1
92	0.1616	3	3.6	189	1	1	190	1	1	94	1	1
93	0.1616	3	3.6	191	1	1	192	1	1	95	1	1
94	0.1616	3	3.6	193	1	1	194	1	1	96	1	1
95	0.1616	3	3.6	195	1	1	196	1	1	97	1	1
96	0.1616	3	3.6	197	1	1	198	1	1	98	1	1
97	0.1616	3	3.6	199	1	1	200	1	1	99	1	1
98	0.1616	3	3.6	201	1	1	202	1	1	100	1	1
99	0.1616	3	3.6	203	1	1	204	1	1	101	1	1
100	0.1616	3	3.6	205	1	1	206	1	1	102	1	1
101	0.1616	3	3.6	207	1	1	208	1	1	103	1	1
102	0.1616	3	3.6	209	1	1	210	1	1	104	1	1
103	0.1616	3	3.6	211	1	1	212	1	1	105	1	1
104	0.1616	3	3.6	213	1	1	214	1	1	106	1	1
105	0.1616	3	3.6	215	1	1	216	1	1	107	1	1
106	0.1616	3	3.6	217	1	1	218	1	1	108	1	1
107	0.1616	3	3.6	219	1	1	220	1	1	109	1	1
108	0.1616	3	3.6	221	1	1	222	1	1	110	1	1
109	0.1616	3	3.6	223	1	1	224	1	1	111	1	1
110	0.1616	3	3.6	225	1	1	226	1	1	112	1	1
111	0.1616	3	3.6	227	1	1	228	1	1	113	1	1
112	0.1616	3	3.6	229	1	1	230	1	1	114	1	1
113	0.1616	3	3.6	231	1	1	232	1	1	115	1	1
114	0.1616	3	3.6	233	1	1	234	1	1	116	1	1
115	0.1616	3	3.6	235	1	1	236	1	1	117	1	1
116	0.1616	3	3.6	237	1	1	238	1	1	118	1	1
117	0.1616	3	3.6	239	1	1	240	1	1	119	1	1
118	0.1616	3	3.6	241	1	1	242	1	1	120	1	1
119	0.1616	3	3.6	243	1	1	244	1	1	121	1	1
120	0.1616	3	3.6	245	1	1	246	1	1	122	1	1
121	0.1616	3	3.6	247	1	1	248	1	1	123	1	1
122	0.1616	3	3.6	249	1	1	250	1	1	124	1	1
123	0.1616	3	3.6	251	1	1	252	1	1	125	1	1
124	0.1616	3	3.6	253	1	1						

【0 1 3 4】

【表 9-4】

【0 1 3 5】

表1～9において、各一行におけるSNP番号の組合せが、遺伝子多型のセットを示す。

【0 1 3 6】

また、表1～9に示される各項目は次の事項を示す。即ち、Num\_SNPとは、セットを構成する遺伝子多型の数を示す。Freqとは、遺伝子多型セットを有する人の割合を示す。SNP-Noとは、後で示す表2～8における遺伝子多型の番号（No.）を示す。Genotypeとは、各遺伝子多型の型を示す。1は遺伝子多型名において左側に表される多型のホモを、2はヘテロを、3は、右側に表される多型のホモを表す。例えば遺伝子多型が、MPO（G 4 6 3 A）のように示される場合、左側の多型のホモ（G G）を遺伝子型1、ヘテロ（G A）を遺伝子型2、右側の多型のホモ（A A）を遺伝子型3という。1 2は前記1と2とをまとめた遺伝子型、2 3は前記2と3とをまとめた遺伝子型を表す。Geneとは、上記遺伝子多型の番号に対応する遺伝子多型の名称を示す。Odds（オッズ比）とは、該当する

事象が対照グループと比べどれだけ起こりやすいかの指標である。オッズ比が2とはたとえば動脈硬化などが2倍起こりやすいことを示す。「オッズ比99」のものは、対照グループにその事象が全く起こらないことを示している。Kai（カイ二乗値）はその事象の起こる有意差をみる指標で、6.635以上はP<0.01に相当する。

【0137】

本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、検出用プローブとして、表10記載の遺伝子多型群、表11記載の遺伝子多型群、表12記載の遺伝子多型群、表13記載の遺伝子多型群、表14記載の遺伝子多型群、表15記載の遺伝子多型群、表16記載の遺伝子多型群、表17記載の遺伝子多型群、及び表18記載の遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上、好ましくは6割以上、7割以上、8割以上、9割以上、より好ましくは全ての遺伝子多型に対する検出用プローブを有することが好ましい。

【0138】

【表10】

SNP-No	Genotype	Odds=2
13	3	7.839
68	3	6.039
75	12	5.672
73	1	5.338
55	3	5.141
93	23	4.499
33	1	4.451
4	1	3.467
40	12	3.376
25	3	2.98
77	12	2.762
90	12	2.742
74	12	2.677
38	3	2.603
29	3	2.32
99	12	1.926
69	12	1.773
50	1	1.631
35	1	1.588
96	23	1.485
53	23	1.15
45	23	1.019
30	3	0.997
10	12	0.974
80	3	0.95
54	1	0.909
83	1	0.908
48	1	0.848
86	12	0.826
49	23	0.816
76	23	0.688
82	12	0.645
18	23	0.414
27	1	0.394
89	12	0.366
11	1	0.344
98	12	0.342
12	3	0.297
41	12	0.291
70	3	0.29
51	1	0.283
67	3	0.283
52	23	0.272
44	3	0.26
37	23	0.25
26	23	0.239
5	3	0.238
78	3	0.197
36	12	0.192
42	3	0.188
17	1	0.171
8	3	0.165
20	12	0.165
23	3	0.165
85	12	0.152
64	12	0.122
84	23	0.061

【0139】

【表11】

SNP-No	Genotype	Odds=3
68	3	6.383
13	3	5.635
4	1	4.077
33	1	3.827
25	3	3.274
96	23	2.603
73	1	2.226
88	1	2.226
77	12	2.104
45	23	1.961
24	1	1.925
31	12	1.925
53	23	1.898
40	12	1.748
90	12	1.491
18	23	1.274
70	3	1.274
30	3	1.273
50	1	1.259
27	1	1.223
38	3	1.162
10	12	1.062
78	3	0.982
49	23	0.938
89	12	0.895
43	1	0.857
64	12	0.712
36	1	0.692
55	3	0.676
67	3	0.622
42	3	0.598
51	12	0.546
29	3	0.544
98	12	0.509
52	23	0.487
44	3	0.476
17	1	0.476
87	12	0.464
69	1	0.462
11	1	0.427
83	1	0.416
54	1	0.407
82	1	0.398
35	1	0.36
12	3	0.253
75	23	0.233
37	23	0.229
26	23	0.204
97	12	0.198
41	12	0.153
39	23	0.153
85	12	0.126
84	23	0.124
22	1	0.079
8	3	0.071
99	3	0.068

【0140】

【表12】

SNP-No	Genotype	Odds=4
4	1	4.404
33	1	4.387
25	3	3.302
88	3	3.034
13	3	2.834
68	3	2.463
90	12	2.452
96	23	2.168
38	3	1.609
53	23	1.518
73	1	1.505
45	23	1.422
43	1	1.225
30	3	1.22
10	12	1.157
27	1	1.154
40	12	1.008
23	3	1.008
69	12	0.936
78	3	0.936
51	12	0.898
36	1	0.872
70	3	0.871
18	23	0.846
35	1	0.813
64	12	0.812
67	3	0.748
75	3	0.655
29	3	0.613
50	1	0.598
79	3	0.561
11	1	0.534
49	23	0.519
17	1	0.513
31	1	0.513
52	23	0.512
77	1	0.507
83	1	0.476
42	3	0.47
98	12	0.465
44	3	0.404
87	12	0.364
26	23	0.355
84	23	0.296
37	23	0.265
62	1	0.256
12	3	0.234
47	23	0.233
97	12	0.191
76	12	0.186
99	3	0.183
41	12	0.171
54	1	0.162
8	3	0.132
22	1	0.085
48	23	0.073
89	12	0.073
56	12	0.047

【0141】

【表13】

SNP-No	Genotype	Odds=5
33	1	4.008
4	1	3.525
88	3	2.98
25	3	2.87
68	3	2.818
73	1	2.355
96	23	2.319
90	12	2.241
13	3	2.205
10	12	1.353
30	3	1.346
43	1	1.314
49	23	1.259
38	3	1.2
77	12	1.143
53	23	1.119
86	1	1.117
82	1	0.964
64	12	0.855
69	12	0.836
40	12	0.81
18	23	0.8
50	1	0.797
78	3	0.773
26	23	0.657
51	12	0.655
76	12	0.627
52	23	0.595
29	3	0.573
48	23	0.545
35	1	0.525
17	1	0.513
31	1	0.513
42	3	0.47
54	1	0.463
70	1	0.427
55	3	0.419
36	1	0.408
85	12	0.367
71	3	0.359
21	1	0.321
5	3	0.311
62	1	0.298
84	23	0.282
93	23	0.271
37	23	0.256
83	1	0.25
8	3	0.203
22	1	0.103
79	3	0.103
87	1	0.085
56	12	0.066
12	3	0.063
20	12	0.063

【0142】

【表14】

SNP-No	Genotype	Odds=6
33	1	3.638
4	1	2.991
13	3	2.945
68	3	2.919
25	3	2.91
96	23	2.449
90	12	2.444
88	3	2.299
77	12	1.918
73	1	1.809
10	12	1.453
49	23	1.296
30	3	1.259
86	1	1.211
18	23	1.078
38	3	0.973
82	1	0.94
64	12	0.94
93	12	0.901
84	23	0.892
53	23	0.883
69	12	0.878
40	12	0.827
78	3	0.81
43	1	0.762
52	23	0.712
76	12	0.658
26	23	0.657
50	1	0.578
48	23	0.553
36	1	0.513
17	1	0.513
31	1	0.513
54	1	0.507
42	3	0.449
70	1	0.442
55	3	0.434
21	1	0.385
62	1	0.356
5	3	0.353
71	3	0.33
37	23	0.299
99	12	0.228
83	1	0.208
8	3	0.208
29	3	0.199
67	3	0.165
35	1	0.103
22	1	0.103
79	3	0.103
87	1	0.085
12	3	0.068
20	12	0.068
56	12	0.068

【0143】

出証特2004-3106731

【表15】

SNP-No	Genotype	Odds=7
25	3	3.577
90	12	2.808
68	3	2.653
4	1	2.583
96	23	2.539
33	1	2.409
13	3	2.407
88	3	2.183
75	12	1.521
49	23	1.521
10	12	1.453
80	3	1.285
73	1	1.249
70	1	1.197
29	3	1.192
38	3	1.099
36	1	1.083
40	12	1.073
64	12	1.054
55	12	1.011
30	3	0.955
62	12	0.899
86	3	0.798
87	1	0.798
5	3	0.774
18	23	0.769
43	1	0.657
76	12	0.655
26	23	0.516
17	1	0.513
31	1	0.513
93	1	0.484
71	3	0.456
82	1	0.442
54	1	0.422
78	3	0.4
21	1	0.385
8	3	0.344
84	23	0.315
37	23	0.299
42	3	0.278
85	3	0.271
99	3	0.191
27	12	0.181
56	12	0.103
89	12	0.085
35	1	0.064
48	12	0.064
22	1	0.064
32	12	0.064
79	3	0.064

【0144】

【表16】

SNP-No	Genotype	Odds=8
96	23	3.085
90	12	2.882
13	3	2.877
25	3	2.513
33	1	2.441
68	3	2.422
88	3	2.268
80	3	2.08
4	1	1.841
30	3	1.461
10	12	1.453
73	1	1.325
38	3	1.27
36	1	1.111
64	12	1.083
43	1	1.002
86	3	0.843
87	1	0.843
18	23	0.769
70	1	0.741
69	1	0.738
42	3	0.598
49	23	0.57
26	23	0.57
78	3	0.541
17	1	0.513
31	1	0.513
82	1	0.456
84	23	0.456
99	12	0.419
98	12	0.419
21	1	0.385
8	3	0.37
32	12	0.337
37	23	0.299
40	12	0.285
85	3	0.285
54	1	0.252
29	3	0.151
27	12	0.151
89	12	0.103
56	12	0.101
35	1	0.064
48	12	0.064
22	1	0.064
79	3	0.064

【0145】

【表17】

SNP-No	Genotype	Odds=9
90	12	2.868
13	3	2.764
25	3	2.513
88	3	2.353
68	3	2.308
80	3	2.051
4	1	2.027
96	23	1.931
30	3	1.461
10	12	1.453
33	1	1.415
73	1	1.325
38	3	1.256
64	12	1.083
86	3	1.014
87	1	1.014
43	1	1.002
70	1	0.912
18	23	0.769
49	23	0.741
69	1	0.667
42	3	0.598
26	23	0.57
78	3	0.513
17	1	0.513
31	1	0.513
82	1	0.456
99	12	0.419
98	12	0.419
21	1	0.385
8	3	0.37
84	23	0.37
32	12	0.337
37	23	0.299
40	12	0.285
85	3	0.285
54	1	0.252
36	12	0.242
29	3	0.151
27	12	0.151
89	12	0.103
56	12	0.101
35	1	0.064
48	12	0.064
22	1	0.064
79	3	0.064

【0146】

【表18】

SNP-No	Genotype	Odds=10
13	3	2.821
25	3	2.697
68	3	2.365
80	3	2.113
90	12	2.108
4	1	2.033
96	23	1.935
88	3	1.769
33	1	1.474
30	3	1.472
10	12	1.453
38	3	1.256
64	12	1.083
86	3	1.014
87	1	1.014
43	1	1.002
70	1	0.912
18	23	0.769
49	23	0.741
73	1	0.684
69	1	0.667
42	3	0.598
26	23	0.57
78	3	0.513
17	1	0.513
31	1	0.513
82	1	0.456
99	12	0.419
98	12	0.419
21	1	0.385
8	3	0.37
84	23	0.37
32	12	0.337
37	23	0.299
40	12	0.285
85	3	0.285
54	1	0.252
36	12	0.242
29	3	0.153
27	12	0.153
89	12	0.103
56	12	0.101
35	1	0.064
48	12	0.064
22	1	0.064
79	3	0.064

## 【0147】

ここで、表10～18は、Odds毎に負の遺伝子多型を分類した表である。即ち、表10は、Odds比が2以上、表11はOdds比が3以上、表12はOdds比が4以上、表13はOdds比が5以上、表14はOdds比が6以上、表15はOdds比が7以上、表16はOdds比が8以上、表17はOdds比が9以上、表10はOdds比が10以上を示す場合における遺伝子多型を挙げたものである。

## 【0148】

各表10～18において、Odds=\*、例えば、表10におけるOdds=2の項目の意味は、

その遺伝子多型が患者100人中何人を説明しうるかを表すものである。従って、2.5ならば100人中2.5人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度（IMT）が説明可能であること意味する。

#### 【0149】

各表に記載の遺伝子の群の選択は、上位のもの、即ち、0dds=＊に記載の数値の大きいものから重点的に選択されることが好ましい。

#### 【0150】

更に、本発明のアレイは、正（感受性）の遺伝子多型またはそのセットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものであることが好ましい。

正（感受性）の遺伝子多型またはそのセットとは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に、有意な正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットをいい、具体的には、表1～9のいずれかの表における正（感受性）の遺伝子多型またはそのセット群に分類される遺伝子多型セットを挙げることができる。

#### 【0151】

かかる動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、検出用プローブとして、表19記載の遺伝子多型群、表20記載の遺伝子多型群、表21記載の遺伝子多型群、表22記載の遺伝子多型群、表23記載の遺伝子多型群、表24記載の遺伝子多型群、表25記載の遺伝子多型群、表26記載の遺伝子多型群、及び表27記載の遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上、好ましくは6割以上、7割以上、8割以上、9割以上、より好ましくは全ての遺伝子多型に対する検出用プローブを有することが好ましい。

#### 【0152】

【表19】

SNP-No	Genotype	Odds=2
3	3	8.647
1	3	5.336
90	3	3.954
33	3	3.853
8	12	3.497
67	12	3.481
53	1	3.469
51	23	3.444
96	1	3.185
38	12	2.814
74	3	2.797
12	12	2.665
40	3	2.046
30	1	2.005
73	23	1.956
62	1	1.848
78	12	1.841
25	12	1.808
29	12	1.616
85	3	1.581
55	12	1.437
88	12	1.361
68	12	1.357
36	3	1.333
26	1	1.318
80	12	1.315
77	3	1.295
98	3	1.26
70	12	1.217
84	1	1.074
37	1	1.039
10	3	1.027
13	12	0.977
4	23	0.902
42	1	0.836
19	12	0.807
32	23	0.78
87	23	0.753
50	23	0.675
39	3	0.662
20	3	0.644
27	3	0.621
31	3	0.569
93	1	0.567
54	23	0.539
17	3	0.535
43	12	0.52
22	1	0.491
21	12	0.483
28	12	0.456
15	12	0.409
94	12	0.344
24	12	0.32
64	3	0.283
56	23	0.274
7	1	0.271
86	3	0.214
63	12	0.203
71	23	0.196
69	3	0.146
45	1	0.118
79	23	0.115
75	3	0.077
52	1	0.055
16	12	0.045

【0153】

【表20】

SNP-No	Genotype	Odds=3
53	1	4.919
3	3	4.622
8	12	4.376
12	12	3.934
1	3	3.632
70	12	3.428
67	12	2.851
85	3	2.541
29	12	2.221
38	12	2.126
77	3	2.015
50	23	1.832
62	1	1.776
80	3	1.714
93	23	1.682
31	3	1.625
20	3	1.533
96	1	1.509
78	12	1.485
37	1	1.46
68	1	1.366
94	12	1.332
55	12	1.274
84	1	1.21
89	3	1.172
51	3	1.066
86	1	1.066
33	3	1.057
79	12	0.967
10	3	0.832
21	1	0.787
56	23	0.772
40	3	0.77
23	3	0.758
26	1	0.621
30	12	0.6
25	12	0.587
32	23	0.548
42	1	0.47
28	12	0.417
15	12	0.396
69	3	0.307
45	1	0.272
19	12	0.257
7	1	0.229
13	12	0.184
90	3	0.182
63	12	0.157

【0154】

【表21】

SNP-No	Genotype	Odds=4
3	3	4.588
8	12	4.087
67	12	4.048
1	3	3.269
31	3	3.172
53	1	3.099
12	12	2.867
33	3	2.826
37	1	2.341
29	12	2.298
75	1	1.971
42	1	1.789
23	12	1.696
93	23	1.62
55	12	1.534
50	23	1.459
20	3	1.44
78	12	1.41
68	1	1.374
54	3	1.326
70	12	1.324
80	3	1.13
85	12	1.13
39	3	1.125
79	12	1.1
88	1	1.024
51	3	0.985
71	23	0.985
86	1	0.985
74	12	0.946
40	3	0.937
77	3	0.921
84	1	0.77
25	1	0.728
36	3	0.676
27	23	0.656
38	12	0.649
90	3	0.52
69	3	0.434
10	3	0.409
15	12	0.409
30	12	0.409
24	12	0.396
32	23	0.395
21	12	0.393
26	1	0.328
28	12	0.309
96	1	0.239
56	3	0.175
94	12	0.175

【0155】

【表22】

SNP-No	Genotype	Odds=5
3	3	4.364
8	12	3.216
12	12	3.013
1	3	2.902
37	1	2.522
31	3	2.444
29	12	2.265
23	12	1.86
30	12	1.816
50	23	1.797
55	12	1.789
53	1	1.758
36	3	1.666
54	3	1.558
86	3	1.466
20	3	1.445
38	12	1.229
84	1	1.22
77	3	1.113
96	1	1.096
78	12	1.036
93	1	0.999
99	23	0.999
79	1	0.994
32	23	0.771
74	12	0.726
75	23	0.726
25	1	0.713
39	3	0.706
69	3	0.693
90	3	0.643
80	1	0.639
68	1	0.579
21	23	0.578
67	3	0.578
42	1	0.513
88	1	0.489
27	23	0.464
89	12	0.37
28	12	0.236
44	3	0.236
47	3	0.236
70	23	0.225
56	3	0.084
94	12	0.084
98	23	0.065

【0156】

【表23】

SNP-No	Genotype	Odds=6
3	3	4.722
1	3	3.422
12	12	2.95
55	12	2.028
23	12	1.915
37	1	1.873
50	23	1.862
29	12	1.857
96	1	1.783
86	3	1.67
53	1	1.572
20	3	1.557
8	12	1.519
32	23	1.519
77	3	1.259
54	3	1.249
79	1	1.133
67	12	1.081
85	3	1.003
69	3	0.749
38	12	0.74
39	3	0.733
68	1	0.725
90	3	0.716
80	1	0.71
74	12	0.67
75	23	0.67
25	1	0.659
33	23	0.613
78	1	0.613
45	23	0.576
42	1	0.53
88	1	0.509
27	23	0.433
51	12	0.393
89	12	0.391
28	12	0.295
70	23	0.272
44	3	0.193
47	3	0.193
56	3	0.068
94	12	0.068
84	1	0.053
98	23	0.053

【0157】

【表24】

SNP-No	Genotype	Odds=7
3	3	5.609
1	3	3.633
12	12	2.346
23	12	1.937
54	3	1.859
50	23	1.77
77	3	1.581
74	12	1.561
37	1	1.549
75	3	1.481
87	23	1.481
20	3	1.478
79	1	1.383
29	12	1.103
38	12	1.103
39	3	1.001
21	23	0.934
67	3	0.934
90	3	0.858
36	3	0.82
80	1	0.81
27	3	0.808
42	1	0.769
68	1	0.715
88	1	0.529
69	1	0.42
53	12	0.377
51	12	0.366
28	12	0.222
44	3	0.222
47	3	0.222
70	23	0.212
25	1	0.18

【0158】

【表25】

SNP-No	Genotype	Odds=8
3	3	4.165
1	3	2.627
12	12	2.244
23	12	1.982
54	3	1.926
29	12	1.756
37	1	1.707
20	3	1.692
50	23	1.67
77	3	1.419
79	1	1.363
67	12	1.315
38	12	1.051
42	1	0.909
74	12	0.849
75	23	0.849
90	3	0.839
36	3	0.82
27	3	0.815
68	1	0.763
13	12	0.761
96	1	0.706
88	1	0.628
45	23	0.61
53	12	0.281
51	12	0.277
28	12	0.21
39	23	0.21
44	3	0.21
47	3	0.21
70	23	0.201
25	1	0.101
80	12	0.075

【0159】

【表26】

SNP-No	Genotype	Odds=9
3	3	4.165
1	3	2.627
12	12	2.244
23	12	1.982
54	3	1.926
29	12	1.756
37	1	1.707
20	3	1.692
50	23	1.67
77	3	1.419
79	1	1.363
67	12	1.315
38	12	1.051
42	1	0.909
74	12	0.849
75	23	0.849
90	3	0.839
36	3	0.82
27	3	0.815
68	1	0.763
13	12	0.761
96	1	0.706
88	1	0.628
45	23	0.61
53	12	0.281
51	12	0.277
28	12	0.21
39	23	0.21
44	3	0.21
47	3	0.21
70	23	0.201
25	1	0.101
80	12	0.075

【0160】

【表27】

SNP-No	Genotype	Odds=10
3	3	3.853
12	12	2.316
1	3	2.211
23	12	2.015
54	3	1.945
20	3	1.923
50	23	1.797
77	3	1.47
67	12	1.463
79	1	1.392
42	1	0.979
27	3	0.923
29	12	0.852
74	12	0.852
75	23	0.852
96	1	0.852
90	3	0.839
36	3	0.82
13	12	0.818
68	1	0.763
37	1	0.708
45	23	0.611
51	12	0.306
28	12	0.235
39	23	0.235
44	3	0.235
47	3	0.235
70	23	0.224
53	12	0.118
25	1	0.11
80	12	0.083

## 【0161】

ここで、表19～27は、Odds毎に正の遺伝子多型群を分類した表である。即ち、表19は、Odds比が2以上、表20はOdds比が3以上、表21はOdds比が4以上、表22はOdds比が5以上、表23はOdds比が6以上、表24はOdds比が7以上、表25はOdds比が8以上、表26はOdds比が9以上、表27はOdds比が10以上の場合の遺伝子多型を挙げたものである。

## 【0162】

即ち、Odds比は、それぞれ表2及び表11、表3及び表12、表4及び表13、表5及び表14、表6及び表15、表7及び表16、表8及び表17、表9及び表18、または、表10及び表19で同一である。

## 【0163】

各表19～27において、Odds=\*、例えば、表19におけるOdds=2の項目の意味は、そのSNPが患者100人中何人を説明しうるかを表すものである。従って、2.5ならば100人中2.5人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度（IMT）を説明することを意味する。

【0164】

各表に記載の遺伝子の群の選択は、上位のもの、即ち、Odds=\*に記載の数値の大きいものから重点的に選択されることが好ましい。

【0165】

また、本発明者らは、種々の要件を検討した結果、表28に記載の99個の遺伝子多型が、動脈硬化性疾患の危険度の判定に特に有用であることを見出した。また、表28に記載の99個の遺伝子多型を用いれば、動脈硬化性疾患の危険度が十分に高い精度で判定できることを見出した。

【0166】

【表28-1】

SNP-No	路号	遺伝子	site	DNA	位置(rs)
1	ABCA1	ABCA1	G1051A(Arg219Lys)	ABCA1(G1051A)	rs2230806
2	DRD2	Dopamine D2 receptor	Ser311Cys	Dopamine-D2 receptor(Ser311Cys)	rs1801029
3	ACE ID	ACE	I/D type	ACE(I/D)	X62055D1451～1738番目欠失
4	ESR1	alpha estrogen receptor	P val	Alpha estrogen receptor(P val)	rs2234693
5	N1	e NOS	T-786C-4-repeat	Enos(T-786C)	rs207744
6	SEL1P	P-selectin	Thr715Pro	P-selectin(A786B8C7Thr715Pro)	rs6136
7	N7	p 22-phox	C242T	p22-phox(C242TThr1721Yr)	rs4673
8	PONA2	HUMPPONA	Met 55Leu	HUMPPONA(Met55 leu)	rs3202100
9	IL6	Interleukin-6	G-174C	[L-8G-T-74C]	rs1800795
10	GP3A	GP IIb IIIa	C1665T(PA2)	GPIbIIIa(C1665T(PA2))	rs5918
11	PAR2	PPAR gamma	C-39A	PPAR gamma(C-39A)	rs1801282
12	Tbm3	thrombomodulin	G-33A	Thrombomodulin(G-33A)	M7458D1487番目
13	CF12	Factor XII	Ays 355Gln	Factor XII	rs1801020
14	NPY	neuropeptide Y	Lys 7Pro	neuropeptide Y(T1128C(Lys7Pro))	rs16139
15	MMR12	MMR-12	A-82G	MMP-12(A-82G)	rs2276109
16	HL1	hepatic lipase	C-480T	hepatic lipase(C-480T)	rs1800588
17	FR1	Flactakin receptor CX3CR1	V249I	flactakin receptor(C249Ile)	rs312379
18	S2AR	serotonin 2A receptor	T102C	serotonin 2A receptor(T102C)	rs6313
19	MMR9	MMR-9-gelatinase B	C-562T	mmr-9-Gelatinase B(C-562T)	rs3818242
20	GSY	glycogen synthase	M416V	glycogen synthase(M416V)	rs5447
21	CX37	connexin37(gap junction protein)	C1019T	connexin37(C1019T(Pro319Ser))	rs1764391
22	ESL1	E-selectin	G98T	E-selectin(G98T)	rs1805193
23	IRS1	IRS-1	G1971Arg	IRS1(C3494A(Gly972Arg))	rs1801278
24	AGTR1-3	AT1 receptor	A1168C	AT2-receptor(A1168C)	rs5186
25	PAI	PAI-1	4G/5G	PAI-1(4G-668/5G)	rs1798888
26	NOS3	e NOS	Glu298Asp	Enos(Glu298Asp(G194T))	rs1799983
27	N10	TGF-β1	T290C(Lys10Pro)	TGF beta1(T290C(Lys10Pro))	A1310D139番目
28	AGT1	Angiotensinogen	T704C(M335T)	angiotensinogen(T704C)	JS1050982, rs659
29	G1A3	GP Ia	A1648G	GPta(A1648G)	rs1801016
30	FGB3	beta Fibrinogen	C148T	beta Fb(C148T)	rs1800787
31	APE2	Apolipoprotein E	Cys112Arg	Apo E(Cys112Arg)	rs429358
32	MTHFR	MTHFR	C877T	MTHFR(C877T)	rs1801133
33	MCP1	MCP-1(chemokine)	A-251G	MCP-1(A-251G)	rs1024611
34	PT	prothrombin	G20210A	prothrombin(G20210)	rs17999863
35	ESL2	E-selectin	Ser128Arg	E-selectin(Ser128Arg)	rs5361
36	FGA1	alpha fibrinogen	Thr312Ala	alpha Fb(Thr312Ala)	rs6030
37	GP1ba	Human Platelet Antigen-2	Thr145Met	HPA-2(Thr145Met)	rs6035
38	PONA1	PON1	PON1 Gln192Arg	PON1(Gly192Arg)	rs6622, 2003/8/74(TE575-584)
39	CRP1	C-reactive protein	1059G(Crs1800947)	CRP(G1059G)	rs1800947
40	3AR	beta 3 adreno receptor	Tp64Arg	MMP7(C-153T)	rs4494
41	MMP12	matrixsin promoter	C-153T	Glutamate-cysteine ligase(C-588T)	L22525D1050番目
42	GCLM1	glutamate-cysteine ligase, modifier subunit	598G/T	microsomal triglyceride transfer protein(G-493T)	U72210D2610番目
43	CETP1	microsomal triglyceride transfer protein	G-493T	CETP(Arg451Glu)	rs1800591
44	CETP4	Cholesterol ester transfer protein	Arg 451Glu	lipoprotein lipase(Ser447STOP)	rs1800777
45	LPL3	Lipoprotein lipase	Ser 447 STOP	PPARgamma(lipase)(Ser447STOP)	rs328
46	PAR1	PPAR-alfa	Leu162Val	TNFalpha(G-238A)	rs1800206
47	TNF α 1	TNF-α1	G-238A	E469K(Crs5498)	rs5498
48	ICAM1	intercellular adhesion molecule 1	C13254C(Ser219Pro)	ICAM1(E469K)	rs1613682
49	GP61	Glycoprotein VI	C78G	Glycoprotein VI(Ser219Pro)	rs042714
50	β2AR4	β2-Adrenergic Receptor	C80T	beta Adrenergic receptor(C78T)	rs1126643
51	GP1a1	Glycoprotein Ia	C80T	Glycoprotein Ia(C80T)	L22525D1022番目
52	MMP71	matrixsin promoter	A-181G	matrixsin promoter(A-181G)	

【表28-2】

53	$\beta$ 2AR-1	$\beta$ 2-Adrenergic Receptor	A48G(Arg16Gly)	beta-2adrenergic receptor(A48G)	rs1042713
54	IL62	Interleukin-6	C-834G	interleukin6(C-834G)	rs1800796
55	MPO	Myeloperoxidase	G-463A(Arg233Ser)	MPO(G-463A)	rs2333227
56	HANP1	Human Atrial Natriuretic Peptide	T228C	HANP1(T228C)	rs5085
57	212-2	CYP2C24*2	T144G>T(Tyr 143 Ala)	CYP2C24*2(A)448T(G)	14,481A>G, AF2/21420/2016番目
58	212-3	CYP2C24*3	14,532C>T(Arg 158 Cys)	CYP2C24*3(C)4532T	14,532C>T, AF2/21420/2056番目
59	212-4	CYP2C24*4	15,028T>A(Ile 192 Asn)	CYP2C24*(A)5028T	15,028T>A, AF2/21420/2105番目
60	ABCC8		C3421(TTR141X)	ABCC8(C3421T)	AC0257780/27135番目
61	242-6	CYP2C24*8	25,861A>T(Asn 404 Tyr)	CYP2C24-6(A)5861T	25,861A>T, AF2/21420/31692番目
62	APE2	Apolipoprotein E 3 in exon 4	Arg158Cys	apolipoproteinE(E3 in exon 4(Arg 158Cys)	rs7412
63	HANP2	Human Atrial Natriuretic Peptide	C708T	HANP2(T708T)	rs5084
64	TNFA2	Tumor necrosis factor- $\alpha$	G189A	TNF- $\alpha$ fa(G-308A)	rs1800829
65	CF5	Factor V	G189A	FactorV(G189A)	rs6025
66	$\beta$ 2AR5	$\beta$ 2-Adrenergic Receptor	C491T(Thr164Ile)	beta2 adrenoceptor(C491T)	rs1800838
67	1A2	Glycoprotein I a	G873A	GP Ia(G873A)	rs1082355
68	BKR1	bradykinin B2 receptor	C-56T	bradykinin B2 receptor(C-58T)	rs1799722
69	CD181	CD 18	C1323T	CD18(C1323T)	rs235326
70	APM2	adiponectin	T94G	adiponectin(194G)	rs2241768
71	REG1	Regdin	ATG 6 repeat	regdin(ATG repeat)(1.6/2.6/7.3/7.7/4.7/8.5/8.6)	rs3332320
72	AMPD1	adenosine monophosphate deaminase(AMPD)	C34T	AMPD(C34T)	M379210/274番目
73	VEGF	VEGF	C-634G	VEGF(C-634G)	rs201093
74	LTA1	Lymphotoxin- $\alpha$	A252G	LTA2A25(G)	M164110/1069番目
75	LTA2	Lymphotoxin- $\alpha$	Thr26A(G)	LTA2C0804A(Thr26A(G))	rs1041981
76	TS41	Thrombospondin-4	G1188C(Arg387Pro)	Thrombospondin4(G1188C(Arg387Pro))	rs1886389
77	APM12	ADIPONECTIN	G2568T/Lys198Asn	Adiponectin(G2568T)	rs1501298, JMS-JST013728
78	ET1	Endothelin-1	Gly82Ser	endothelin-1(G5665T)	M253300/161番目
79	RAGE		G190A(Arg184Ile)	RAGE(Gly82Ser)	rs2010600
80	CCR2	C-C chemokine receptor 2	A2210G(Arg700Ser)	C-C chemokine receptor 2(G190A)	rs1799864
81	TS11	Thrombospondin-1	G-1082A	Thrombospondin-1(G2210G)	AC0371980/55322番目
82	IL103	Interleukin-10	Leu259Ile(A1075C)	Interleukin10(G-1082A)	rs1800836
83	2C9-3	CYP2C9*3	C395S	CYP2C9*3(Leu259Ile)	rs10577910
84	IL1B2	IL-1 $\beta$	C395T	interleukin 1 beta(C3953T)	rs1143834
85	5178	Mitochondria	A5178C	Mitochondria(A5178C)	V008620/5178番目
86	IL-1B1	Interleukin-1 $\beta$	C-801A	IL-1B(C-807A)	rs1846518
87	MS1	Methionine synthase	A2756G(Asp919Gly)	Methionine synthase(A2756G(Asp919Gly))	rs1805087
88	VWF2	von Willebrand Factor	G-1051A	von Willebrand Factor (G-1051A)	rs7965413
89	IL102	Interleukin-10	C-819T	IL-10(C-819T)	rs1800871
90	IL-1B2	Interleukin-1 $\beta$	G-137C	IL-1B(C-137C)	rs1877238
91	MT12026	Mitochondria	A12026G	Mitochondria(A12026G)	V008620/2028番目
92	SRB11	Scavenger receptor B I =CLA-1	G3(A)Gh2(Ser)	Scavenger receptor B I=CLA-1(G3(A)Gh2(Ser))	rs4238001
93	TPO1	Thrombopoietin	A6713G	Thrombopoietin(A5713G)	rs6141
94	CYP3A4	CYP3A4	A-280G	CYP3A4(A-290G)	rs2740574
95	EPHX22	soluble epoxide hydrolase(EPHX2)	Arg402-403ins.In exon13 ((CGT)ins after 1206)	EPHX2(A402-403ins.inExon13)	rs2234887
96	LRP1	LDL receptor related protein	C768T	LDL receptor related protein(C768T)	AF0583990/516番目
97	MT1310	Mitochondria	C1310T	Mitochondria(C1310T)	V008620/1310番目
98	PGC11	Peroxisome proliferation activated receptor $\gamma$ coactivator-1(PGC-1)	G1302A(Thr394Thr)	PGC-1(G1302A(Thr394Thr))	rs22970847
99	PGC12	Peroxisome proliferation activated receptor $\gamma$ coactivator-1(PGC-1)	G1564A(Gly482Ser)	PGC-1(G1564A(Gly482Ser))	AF108200/592番目

【0168】

表28は、99個に係る遺伝子多型(SNP)の番号、及び変異の位置を示す。

【0169】

本発明のアレイは、検出用プローブとして、表28に記載する99個の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものとすることもできる。

【0170】

尚、当該表28に記載の遺伝子多型は、下記の群に分類することができる。

- a) 脂質関連遺伝子多型群
- b) 血圧関連遺伝子多型群
- c) 代謝関連遺伝子多型群
- d) インスリン抵抗性関連遺伝子多型群
- e) 接着因子関連する遺伝子多型群
- f) 酸化ストレス関連遺伝子多型群
- g) 炎症反応関連遺伝子多型群
- h) 凝固線溶系関連遺伝子多型群
- i) 肥満関連遺伝子多型群
- j) 細胞増殖又は血管増殖関連遺伝子多型群

【0171】

ここで、ある因子に関連する遺伝子多型群とは、該因子に係る遺伝子のエクソン、インtronに存在する多型に限らず、プロモータ領域、3'非翻訳領域、5'非翻訳領域等に存在する多型も含まれる。一般にコーディング領域中の多型は、アミノ酸配列を変化させたり、mRNAの発現量を変化させる場合があるし、調節領域中の多型であっても、mRNAの発現量を変化させたり、スプライシングを変化させる場合があり、いずれも、タンパク質の発現量や、性質を変化させる可能性もある。

【0172】

より具体的に、

- a) 脂質関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、ABCA1(G1051A)、HUMPPONA(Met55Leu)、PPAR $\gamma$ (Pro12Ala(c-g))、hepatic $\gamma$ lipase(C-480T)、Apo E(Cys112Arg)、PON1(Gly192Arg)、microsomal triglyceride transfer protein(G-493T)、CETP(Arg451Glu)、1ipoprotein lipase(Ser447STOP)、PPAR $\gamma$ (Leu162Val)、ABCC6(C3421T)、apolipoprotein E3 in exon 4(Arg 158Cys)、adiponectin(T94G)、Adiponectin(G276T)、Scavenger receptor BI-CLA-1(G4A(Gly2Ser))、LDL receptor related protein(C766T)、adiponectin(Arg112Cys)、Scavenger receptor BI-CLA-1(G403A(Val135Ile))などが挙げられる。

【0173】

- b) 血圧関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、Dopamine-D2receptor(Ser311Cys)、ACE(I/D)、AT2-receptor(A1166C)、angiotensinogen(t704c)、HANP(T2238C)、HANP(C708T)、bradykinin B2 receptor(C-58T)、endothelin-1(G5665T)などが挙げられる。

【0174】

- c) 代謝関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、Alfa $\#$ estrogen $\#$ receptor(P vuI I)、MTHFR(C677T)、CYP2J2\*2(A14487G)、CYP2J2\*3(C14532T)、CYP2J2\*4(15028T)、CYP2J2-6(A25661T)、CYP2C9\*3(Leu359Ile)、CYP3A4(A-290G)などが挙げられる。

【0175】

- d) インスリン抵抗性関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、Enos(T-786C)、glycogen $\#$ synthase((M416V)、IRS-1(G3494A(Gly972Arg))、Enos (Glu298Asp(G894T))、TGF beta(T29C(Leu10Pro))、resistin(ATG repeat)(1:6/6, 2:6/7, 3:7/7, 4:7/8, 5:8/8)、RAGE(Gly82Ser)、PGC-1(G1302A(Thr394Thr))、PGC-1(G1564A(Gly482Ser))などが挙げられる。

【0176】

- e) 接着因子関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、P-selectin(A76666C(Thr715Pro))、fractalkine $\#$ receptor(G84635A(Val249Ile))、connexin37(C1019T(Pro319Ser))、E-selectin(G98T)、E-selectin(Ser128Arg)、ICAM1(E469K)、GlycoproteinVI(Ser219Pro)、glycoproteinIa(C807T)などが挙げられる。

【0177】

- f) 酸化ストレス関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、p22phox(C242T(His72T

yr)）、Mitochondria(A5178C)、Mitochondria(A12026G)、EPHX2(Arg402-403ins. inExon13)、Mitochondria(C1310T)、Mitochondria(T14577C)などが挙げられる。

#### 【0178】

g) 炎症反応関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、IL-6(G-174C)、CRP(G1059C)、TNF $\alpha$ fa(G-238A)、interleukin6(C-634G)、MPO(G-463A)、TNF- $\alpha$ fa(G-308A)、CD18(C1323T)、LTA(A252G)、LTA(C804A(Thr26Asn))、C-C chemokine receptor 2(G190A)、Interleukin10(G-1082A)、interleukin 1 beta(C3953T)、IL-18(C-607A)、IL-10(C-819T)、IL-18(G-137C)、interleukin 1 receptor antagonist(tandem repeat (2 repeat) in intron 2)などが挙げられる。

#### 【0179】

h) 凝固線溶系関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、PIIbIIIa(C1565T(PIA2))、Thrombomodulin(G-33A)、FactorXII、serotonin#2A#receptor(T102C)、PAI-1(4G-668/5G)、GPIa(A1648G)、beta Fib(C148T)、prothrombin(G20210)、alfa-Fib(Thr312Ala)、FactorV(G1691A)、GP Ia(G873A)、Thrombospondin4(G1186C(Ala387Pro))、Thrombospondin-1(A2210G)、von Willebrand Factor (G-1051A)、Thrombopoietin(A5713G)などが挙げられる。

#### 【0180】

i) 肥満関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、beta3 adrenoceptor(Trp64Arg)、beta2 Adrenoreceptor(C79T)、beta-adrenergic receptor(A46G)、beta2 adrenoceptor(C491T)などが挙げられる。

#### 【0181】

j) 細胞増殖又は血管増殖関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、VEGF(C-634G)、Glutamate-cystein ligase(C-588T)などが挙げられる。

#### 【0182】

また、本発明で用いる遺伝子多型に含め得る遺伝子多型として、その他に、neuropeptideY(T1128C(Leu7Pro))、MMP-12(A-82G)、mmp-9=Gelatinase B(C-1562T)、MCP-1(A-2518G)、HPA-2(Thr145Met)、MMP7(C-153T)、matrilyn promoter(A-181G)、AMPD(C34T)、Methionine synthase(A2756G(Asp919gly))、matrix Gla protein (G-7A)なども挙げられる。

#### 【0183】

本発明に係るアレイは、遺伝子多型の検出用プローブを高密度に整列させて、シリコンウェハーやガラススライド等の支持体上に固定化したものである。遺伝子多型検出用プローブとしては、具体的には、上記遺伝子多型に対応する塩基配列又はその相補配列の全部又は一部からなるプローブが挙げられる。

#### 【0184】

本発明のアレイは、上記記載の遺伝子多型検出用プローブを有するものであれば、本発明の目的を達成する範囲内において、上記以外のプローブ又は公知のプローブを適宜有していてもよい。

また、検出用プローブは、適宜標識化して用いてよい。

#### 【0185】

前記動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、あらかじめ準備したプローブを基盤に固定する方法のほか、基板上で合成するAffimetrix社の方法等が知られており、どのような方法に用いられるものであってもよい。

また、プローブを固定する基板に特に制限はないが、ガラスプレートやフィルター等公知のものを用いることができる。また、固定されるプローブの長さや用いる核酸の種類も、遺伝子多型を検出できる限りにおいて、特に制限はない。遺伝子多型を含む領域は、あらかじめPCRで増幅しておくことが感度の点から望ましい。

#### 【0186】

特に、標識したプライマーを用いて遺伝子多型を含む領域を増幅する方法は、感度、簡便さ等の点から好適に用いることができる。たとえば、Hybridization法においては、ビオチンにて標識したプライマーを用いて遺伝子多型を含む領域を増幅し、これをアレ

イに添加してハイブリダイズさせたのちに、ハイブリダイズしなかった核酸を洗浄して除く。ついで、ハイブリダイズしたプローブを、アビジン標識した蛍光色素にて検出する。この方法により遺伝子多型が感度よく検出できる。

本発明に係るアレイは、被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットと照合して、被験者について動脈硬化性疾患に対する抵抗性を評価するために使用することができる。

#### 【0187】

または、被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて動脈硬化性疾患に対する抵抗性及び感受性を評価するために使用することができる。

または、被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合して、検出された遺伝子多型について得られた負の関連性または正の関連性に対する偏度から、被験者について動脈硬化性疾患に対する危険度の高低を評価するために使用することができる。

#### 【0188】

これらの場合、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットは、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであることが好ましい。

また、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型のセットは、表1～9のいずれかに記載される正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも1つのセットであることが好ましい。

#### 【0189】

動脈硬化性疾患危険度の判定は、例えば、以下のように行うことができる。

#### 【0190】

#### 【表29】

	正の関連性を有する遺伝子多型セットの数		負の関連性を有する遺伝子多型セットの数		
Case 1	+++	>	-	→	高危険度
Case 2	+++	>	0	→	高危険度
Case 3	+	<	— — —	→	低危険度
Case 4	0	<	— — —	→	低危険度

例えば、被験試料から検出される遺伝子多型のセットを頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合した場合において、正の関連性を有する遺伝子多型セットの数が負の関連性を有する遺伝子多型セットよりも多い被験者（Case 1）は、動脈硬化性疾患高危険度例と判定される。また、正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットは存在するが、負の関連性を有する遺伝子多型セットは有しない被験者（Case 2）も、動脈硬化性疾患高危険度例と判定される。一方、負の関連性を有する遺伝子多型セットの数が正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットの数より少ない被験者（Case 3）は、動脈硬化正疾患低危険度例と判定される。また、負の関連性を有する遺伝子多型セットは存在するが、正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットは存在しない被験者（Case 4）も、動脈硬化性疾患低危険度例と判定される。

#### 【0191】

即ち、被験者から検出された遺伝子多型の正の関連性（感受性）と負の関連性（抵抗性）の偏度を求め、正の関連性が有意の場合には、動脈硬化性疾患の危険度が高い（或いは

発症)、負の関連性が有意の場合には、動脈硬化性疾患の危険度が低い(或いは非発症)と判定できる。

【0192】

好ましくは、本発明のアレイは、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものであることが、好適である。

より具体的には、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が両者をあわせて30%以上及び被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致しない割合が両者をあわせて30%以下である。

【0193】

(動脈硬化性疾患危険度判定方法)

本発明に係る動脈硬化性疾患危険度判定方法は、(b) 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程を有する。好ましくは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～表9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つの組合せである。

【0194】

また、本発明の判定方法には、負の関連性に加えて正の関連性も組合せて判定する方法が含まれる。即ち、本発明の(b') 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット、並びに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合する工程、及び(c) (b') の結果から、検出した遺伝子多型のセットについて、負の関連性と正の関連性とを対比してその偏度を算出する工程を有する、判定方法である。

好ましくは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットは、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型のセットが、表1～表9のいずれかに記載される正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも1つのセットである

【0195】

上記本発明の判定方法は、更に、(d) 得られた偏度から動脈硬化性疾患危険度を評価する工程を有するものであってもよい。

【0196】

また、本発明に係る判定方法は、遺伝子多型のセットに固有の動脈硬化危険度に基づいて、被験試料の遺伝子多型のセットから、被験者について動脈硬化性疾患罹患の危険度を決定する工程を有するものであってもよい。

【0197】

複数の遺伝子多型のセットに固有の動脈硬化危険度は、集団において測定された動脈硬化危険度と、該複数の遺伝子多型の、セットとの関係を解析することにより求めることができ、求められた数値により、あらかじめ、その組合せに固有の動脈硬化危険度を設定しておくことができる。

【0198】

前記動脈硬化危険度は、頸動脈の肥厚度等を計測することにより求められる頸動脈硬化的種々の公知の指標の中から、目的により適宜選択して用いることができる。前記頸動脈

の肥厚度の計測法としては、特に制限はないが、超音波的に到達可能な頸動脈の肥厚度を計測する無侵襲なかつ定量的計測法である超音波断層装置による頸動脈内膜中膜複合体肥厚度（IMT）の測定が一般的である。前述した頸動脈内膜中膜複合体肥厚度（IMT）の測定法はその一例であるが、前記動脈硬化危険度を定めるための測定法としては、これに限られない。前記超音波断層装置は、7.5 MHz 以上の中心周波数のリニア型パルスエコープローブを有するものを使用することが望ましい。頭蓋外頸動脈は皮下浅層に存在するため、7.5 MHz 以上の周波数のものが使用可能で、高解像度（距離分解能 0.1 mm）を得ることができる。

#### 【0199】

血管壁は、血管内腔側の1層の低エコー輝度部分と、その外の高エコー輝度層の2層構造としてエコー像上解析される。本発明者らは104例の健常例の観察より、総頸動脈のIMTが10歳代より70歳代まで加齢とともにほぼ直線的に増加し、その肥厚度は1.0 mmを越えないことを確認している。健常人の総頸動脈IMTは年齢より次式の如く求められる。

#### 【0200】

$IMT = 0.06 \times Age + 0.3 \quad (3 < Age < 80 \text{ yr})$

前記動脈硬化危険度を表すことができる頸動脈の動脈硬化の種々の公知の指標としては、IMTの最大値を表す最大IMT（Max-IMT）、IMTの平均値を表す平均IMT（Avg IMT）、plaquescore（PS）、頸動脈ステイツフェス等が有り、未だ一定の指標が決定されていない。さらに、それぞれの指標について、種々の計測方法がある。前斜位、側面、後斜位の各縦断像で最大の内膜中膜肥厚度をMax IMTとし、該Max IMTを示す部位を中心として中枢側1 cmおよび遠位側1 cmの計3ポイントの平均をAvg IMTとする研究者や、左右の総頸動脈（common carotid:CC）から頸動脈分岐部、内頸動脈（internal carotid:IC）の3縦断面の皮膚に対する近位壁（near wall）および遠位壁（far wall）の合計12の肥厚度の中、最大値をAvg IMTとする研究者、また、左右の肥厚度の平均をAvg IMTとする研究者もいる。さらに、far wallの一定区画の平均肥厚度をmean IMTとすることもある。また、一側の頸動脈の分岐部より中枢側10 mmのfar wallの肥厚度を指標とすることもある。

plaquescore（PS）は、分岐部を基準として15 mmずつ頸動脈を4区画に区分し、各々の部位での1.1 mm以上のplaques厚の左右頸動脈両方での総和をいう。また、上述の3～4区画の各部位でのplaques（IMT 1.1 cm以上）の数の総和をplaques number（PN）と呼んで指標とすることもある。

頸動脈ステイツフェスは、収縮期および拡張期の頸動脈の径から計測される数値である。一側の頸動脈の分岐部より中枢側10 mmのfar wallの肥厚度を指標とする方法は、測定が簡便であり、総頸動脈には病変が少ないとより測定誤差が少ないといわれる。IMTは、頸動脈の最大の病変を示す指標である。PSは、動脈硬化の進展した頸動脈の全体像を示すことができるが、非進展例（肥厚度が1.1 mm未満）では、0となる点で不利である等、測定する対象、疾患により好適な指標が異なる。糖尿病や高脂血症を伴う場合には、頸動脈壁は比較的に均一に肥厚するが多く、Avg IMTやmean IMTが重要な指標になるが、高血圧症を伴う場合は、plaquesを認めることが多く、PS、PNおよびMax IMTが有効な指標となる。

#### 【0201】

前記複数の遺伝子多型の、セットに固有の動脈硬化危険度は、前述のように頸動脈の動脈硬化の種々の公知の指標を用いて設定することができるが、例えば、該セットと頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正又は負の関連性を有するか否か（例えば1か0か）での設定や、該セットと頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正又は負の関連性を有する頻度のオッズ比での設定等が好適に挙げられる。

#### 【0202】

また、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量で設定されることも、総合的な動脈硬化性疾患危険度を表すものとして好ましい。頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量としては、

平均IMTの増分（ΔIMT）および最大IMTの増分（ΔPIMT）等を用いることができ、ΔIMTは、総合的な動脈硬化性疾患危険度を表すものとして特に好ましい。頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量と動脈硬化性疾患との関連性については、多くの報告がされており、特にΔIMTについては、ΔIMTが0.339mm増加するごとに心筋梗塞のオッズが4.9倍になることが知られており（Yamasaki. Diabetes Care 2000 (9)）、ΔIMTを動脈硬化危険度として用いた様は、極めて有効に動脈硬化性疾患の危険度を判定しうるものである。前述のように頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量は、そのまま動脈硬化危険度として用いて動脈硬化性疾患の危険度を表すものとなり得るし、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量から、適宜関数を用いて動脈硬化危険度を算出するようにしてもよい。

#### 【0203】

前記頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量（ΔIMTおよびΔPIMT等）は、集団より計測されたIMT値またはPIMT値から重回帰分析の方法により計算される偏回帰係数により表すことができる。

#### 【0204】

前記遺伝子多型による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程は、複数あってもよい。すなわち、複数のセットの前記複数の遺伝子多型からそれぞれ、動脈硬化危険度を決定してもよい。

#### 【0205】

前記危険度決定工程が単一の場合には、該工程により決定された動脈硬化危険度をそのまま動脈硬化性疾患危険度とすることができます。また、前記危険度決定工程が2つ以上の場合には、該工程により決定された動脈硬化危険度を総合して線形演算することにより、動脈硬化性疾患危険度とすることができます。

#### 【0206】

また、本発明の判定方法は、上記工程（b）または（b'）に先立ち、（a）被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有することができる。

検出工程（a）は、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる2または3以上の遺伝子多型を対象とした検出工程とすることができる。

#### 【0207】

検出工程（a）は、表10～18のいずれかの表に記載される負の遺伝子多型の存在を検出する工程とすることができる。

また、負の関連性に加えて正の関連性も組合せて、検出工程（a）が、表10及び表19記載の遺伝子多型、表11及び表20記載の遺伝子多型、表12及び表21記載の遺伝子多型、表13及び表22記載の遺伝子多型、表14及び表23記載の遺伝子多型、表15及び表24記載の遺伝子多型、表16及び表25記載の遺伝子多型、表17及び表26記載の遺伝子多型、または、表18及び表27記載の遺伝子多型の存在を検出する工程とすることができる。

検出工程（a）は、上記本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイを利用することにより、高い精度で実施することができる。即ち、検出工程（a）は、本発明のアレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程とすることができる。

#### 【0208】

前記検出工程においては、対象者の複数の遺伝子多型の遺伝子型を検出する方法であればいかなる方法も使用することができる。一般的な方法としては、対象者の血液、痰、皮膚、気管支肺胞洗浄液、その他の体液、あるいは組織等、DNAを含むものを被験として用いる。解析方法としては多くの方法が知られているが、以下に代表的なものを挙げる（Clin. Chem. 43:1114-1120, 1997）。シーケンス法とは、遺伝子多型を含むDNA領域を直接にシーケンスする方法である。PCR法においては、遺伝子多型に特異的なプライマーをもちいて、ある遺伝子多型のみを特異的に増幅する。PCR法においては、もっとも3'側に遺伝子多型の核酸を配置するのが一般的である。

が、Allele Specific Primer (ASP) - PCR法のように、3'末端側から2番目に遺伝子多型を有するプライマーを配置する方法などのように、遺伝子多型をプライマーのどの領域に置くか、また、検出する遺伝子以外にどのような核酸配列を入れるかなどプライマーのデザインには、遺伝子多型を識別できる限りとくに制限はない。TaqMan法において蛍光色素と消光物質により両端を標識したアレル特異的プローブを標的部位にハイブリダイズさせて、この部位を含む領域を増幅するように設計したプライマーでPCR反応を行う。プライマーからのPCR反応がこのアレル特異的プローブがハイブリダイズした領域に達すると、Taqポリメラーゼの5'プライムヌクレオチド活性によりハイブリダイズしたプローブの5'末端に存在する蛍光色素が切断され、消光物質から離れることにより蛍光が生ずる。この手法により、アレル特異的プローブがどの程度ハイブリダイズしていたかがわかる。インベーダーアッセイ法においては、鑄型の遺伝子多型部位から5'側に特異的配列を持ち、3'側にフラップ配列を持つアレルプローブと、鑄型の遺伝子多型部位からの3'側の特異的配列を有するインベーダープローブ、さらに、フラップ配列に相補的な配列を含むFRETプローブとの3種類のオリゴヌクレオチドを使い、TaqMan法と同様の原理にてどのアレルプローブがハイブリズダイズしたかを特定できる。MALDI-TOF/MS法においては、遺伝子多型部位に隣接するプライマーを作成してこの領域を増幅させた後、遺伝子多型部位の1塩基のみをddNTPを用いて増幅する。ついで、MALDI-TOF/MSを用いて、付加したddNTPの種類を識別することにより遺伝子多型を同定する。Hybridization法などのDNAチップ法と総称される方法においては、アレイ上に遺伝子多型を含むオリゴヌクレオチドプローブを配置し、PCR増幅させたサンプルDNAとのハイブリダイゼーションを検出する。その他にも分子ビーコン法、ライゲーション法等が公知の方法として例示できる。

#### 【0209】

本発明の判定方法において、動脈硬化性疾患危険度の判定は、例えば、以下のように行なうことができる。

#### 【0210】

##### 【表30】

	正の関連性を有する遺伝子多型セットの数		負の関連性を有する遺伝子多型セットの数		
Case 1	+++	>	-	→	高危険度
Case 2	+++	>	0	→	高危険度
Case 3	+	<	----	→	低危険度
Case 4	0	<	----	→	低危険度

例えば、被験試料について検出された遺伝子多型のセットを頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合した場合において、正の関連性を有する遺伝子多型セットの数が負の関連性を有する遺伝子多型セットよりも多い被験者 (Case 1) は、動脈硬化性疾患高危険度例と判定される。また、正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットは存在するが、負の関連性を有する遺伝子多型セットは有しない被験者 (Case 2) も、動脈硬化性疾患高危険度例と判定される。一方、負の関連性を有する遺伝子多型セットの数が正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットの数より少ない被験者 (Case 3) は、動脈硬化性疾患低危険度例と判定される。また、負の関連性を有する遺伝子多型セットは存在するが、正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットは存在しない被験者 (Case 4) も、動脈硬化性疾患低危険度例と判定される。

即ち、被験者から検出された遺伝子多型の正の関連性 (感受性) と負の関連性 (抵抗性) の偏度を求め、正の関連性が有意の場合には、動脈硬化性疾患の危険度が高い (或いは発症) 、負の関連性が有意の場合には、動脈硬化性疾患の危険度が低い (或いは非発症)

と判定できる。

【0211】

本発明の判定方法を利用することにより、高い精度で判定結果を得ることができる。具体的には、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果を得るものが好ましい。

【0212】

より具体的には、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が両者をあわせて30%以上及び被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致しない割合が両者をあわせて30%以下となる結果を得るもののが好ましい。

【0213】

動脈硬化疾患例および非動脈硬化疾患例の集団は、いずれも糖尿病であって、心筋梗塞病歴がない疾患例の集団と設定することが好ましい。

【0214】

また、検出した遺伝子多型は、効率性等の観点から、2または3の遺伝子多型の組み合せを有するものであることが好ましい。

【0215】

また、本発明の動脈硬化性疾患危険度判定方法は、環境因子に固有の動脈硬化危険度に基づき、被験対象の該環境因子の情報から該環境因子による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含むことができる。

【0216】

前記環境因子としては、年齢、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、喫煙、ヘモグロビンA1c値等が報告されている。

また、Vitelliらは、動脈硬化危険度調査 (A R I C S t u d y) において、208例の頸動脈肥厚を有する (平均IMT、1.21mm) 非糖尿病者と208例の肥厚を有さない (平均IMT、0.63mm) 非糖尿病者を比較し、ヘモグロビンA1cの1%の増加が動脈硬化のリスクを1.77倍高めるとの推計結果を報告している [Vitelli L. Diabetes Care 1997; 20: 1454-8]。

喫煙は動脈硬化の危険因子とされているが、住民を対象とした動脈硬化危険度調査 (A R I C S t u d y) で喫煙歴とIMTの強い相関性が示され、糖尿病あるいは高血圧患者では喫煙がさらに強い促進因子となることを示された [Howard G, JAMA 1998; 279: 119-24.]。

Sutton-Tyrrellらは、同年代の閉経前と閉経後女性のIMTとプラーク病変を検索し、閉経により平均IMTは0.69→0.77mm、プラークを認める女性は25→54%へと有意に増加することより、閉経が女性の動脈硬化を促進することを報告している [Sutton-Tyrrell K, Stroke 1998; 29: 1116-21]。

動脈硬化の原因として種々の感染症の関与が考えられている。Nietoらは、動脈硬化危険度調査 (A R I C S t u d y) でIMT進展群と非進展群を抽出し、サイトメガロウイルスの抗体価を検索したところ、抗体価が20以上の症例の抗体価4未満群に対するオッズ比は5.3と有意に高く、動脈硬化の進展因子としてのサイトメガロウイルスの可

能性を示唆している[Nieto FJ, Circulation 1996; 94: 922-7]。

本発明者らは以前に、1型糖尿病、2型糖尿病、境界型症例のIMTを従属変数として重回帰分析を行い、1型糖尿病者（30才未満）では、年齢、糖尿病罹病期間、ヘモグロビンA1c値が独立した危険因子であること、2型糖尿病患者（30才以上）では、年齢、ヘモグロビンA1c値、non HDLコレステロール、収縮期血圧、喫煙歴が独立した危険因子であること、境界型糖尿病者では、加齢以外に収縮期血圧、喫煙が危険因子であることを報告した[Yamasaki Y, Diabetes 1994; 43: 634-639]。

前記環境因子の中でも特に年齢、性別、糖尿病罹病期間およびヘモグロビンA1c値が重要である。これらの環境因子についても、これらの環境因子による前記頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量を、動脈硬化危険度として用いることができる。

前記環境因子による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程は、複数であってもよい。

#### 【0217】

また、本発明の動脈硬化性疾患危険度判定方法は、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に固有の動脈硬化危険度に基づき、実際に測定された被験対象の該頸動脈内膜中膜複合体肥厚度から頸動脈内膜中膜複合体肥厚度による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含んでいてもよい。頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に固有の動脈硬化危険度は、例えば被験対象の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度×1として設定することもできる。被験対象の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が直接測定されていれば、それだけで、測定時における動脈硬化性疾患の発病の危険性または進行状況は求められるが、本発明においては被験者が有する固有の危険度を判定し、将来の発病の危険性および進行しやすさ等を含めた危険度を予測することができる点で優れている。

特に、まだ測定時点においては肥厚が進んでいない若年齢の被験対象において、将来の危険度を予測できれば、危険度が高い場合には生活習慣の改善などの予防を行うことができ、動脈硬化性疾患の発病を防ぐことができる。

また、前記動脈硬化性疾患危険度判定方法が、環境因子による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程や、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度による動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程等を含む複数の危険度決定工程を有する場合には、該危険度決定工程ごとに求められる動脈硬化危険度を総合して線形演算することにより、動脈硬化性疾患危険度を算出する動脈硬化性疾患危険度算出工程を含むことができる。

#### 【0218】

本発明の動脈硬化性疾患危険度判定方法は、単一の遺伝子多型では、危険度に有意な影響を与えない場合でも、複数の遺伝子多型が組み合わさって存在することにより、危険度に負（抵抗性）の影響をあたえるという知見に基づき、遺伝子多型をセットとして、前記動脈硬化性疾患危険度に抵抗性又は負の影響を与える因子として捉えること、更に抵抗性因子と感受性因子を組合せて危険度を判定することという特徴を有し、これにより精度の高い判定が可能となった。前記動脈硬化性疾患危険度判定方法は、遺伝子多型と、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度という健常者においても疾患を有する者においても同様に定量的に計測可能な因子との関係を精査し、遺伝子多型のセットと肥厚度との正及び負の関係を適切に指標化することにより、実現可能となった判定方法である。

#### 【0219】

また、本発明の判定方法は、被験者から採りだした試料に対する測定方法及び検出方法として利用することもできる。測定方法及び検出方法においては、前記動脈硬化性疾患危険度判定方法において述べた工程と同様の工程を用いることができる。

#### 【0220】

##### （動脈硬化性疾患有効薬剤選定方法）

本発明には、被験対象から検出された遺伝子多型が該当する分類から、各被験対象の特性に応じた有効な薬剤を選定する方法も含まれる。

具体的には、被験対象から検出された遺伝子多型に基づき、該遺伝子多型の分類から適用可能と考えられる薬剤を選定する。遺伝子多型の分類は、上記a)～j)の分類を用いることができる。

## 【0221】

具体的に、

- a) 脂質関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、スタチンが挙げられる。
- b) 血圧関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、ACE阻害薬及びアンギオテンシンII受容体阻害薬が挙げられる。
- d) インスリン抵抗性関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、インスリン感受性改善剤が挙げられる。
- f) 酸化ストレス関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、抗酸化剤が挙げられる。
- g) 炎症反応関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、免疫抑制剤及びスタチンが挙げられる。
- h) 凝固線溶系関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、抗血小板剤が挙げられる。

その他、MMP-12(A-82G)、mmp-9=Gelatinase B(C-1562T)、MMP7(C-153T)などの遺伝子多型が検出された場合には、有効薬剤として抗プロテアーゼを用いてもよい。

被検対象から複数の遺伝子多型が検出された場合には、上記薬剤を2種以上併用して用いることもできる。

このように、被験対象の遺伝子多型に応じた適切な薬剤を選定することにより、被験対象の体质又は特徴に応じた疾患の予防、治療又は予後の対応などを行うことが可能になる。

## 【0222】

(動脈硬化性疾患抵抗性因子または動脈硬化性疾患危険度顕在化方法)

本発明に係る動脈硬化性疾患抵抗性因子顕在化方法は、(1)被験試料において検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚と負の関連性を有する遺伝子多型のセットと照合する工程、(2) (1)の結果に基づき、被験試料における動脈硬化性疾患抵抗性因子を顕在化させる工程を有するものであり、該工程を含む限りにおいて、他の付加的ないかなる工程を有していても本発明に含まれる。

顕在化工程(2)は、被験試料において検出された遺伝子多型が、頸動脈内膜中膜複合体肥厚と負の関連性を有する遺伝子多型のセットのいずれかに該当するか否かで表されるものとすることができる。

## 【0223】

また、被験試料において検出された遺伝子多型は、表10～18から選択されるいずれか1つの表に記載される遺伝子多型の2以上を含むものとすることができます。

また、頸動脈内膜中膜複合体肥厚と負の関連性を有する遺伝子多型のセットは、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであるとすることができます。

## 【0224】

また、上記顕在化方法においては、工程(1)に先立ち、(0)被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有することができる。

検出工程(0)は、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる少なくとも2の遺伝子多型を対象とした検出工程とすることができる。

また、検出工程(0)は、表10～18から選択されるいずれかの表に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程とすることができる。

また、検出工程(0)は、上記本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程とすることができる。

また、被験試料は、糖尿病であって心筋梗塞病歴がない被験者の生体試料とすることができる。

## 【0225】

ヒトゲノムには、極めて多くの遺伝子多型があり、そのうちのひとつだけでは、オッズ比が低く、また、頻度も限られているため、動脈硬化危険度を予測することは不可能である。したがって、それらの遺伝子多型をばらばらに見ていたのでは、個人が有する遺伝子多型のなかに組合せとして内在している動脈硬化と関連する因子を見つけることはできない。本発明においては、多数の母集団における解析により、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な負の関連性を有する複数の遺伝子多型のセットが存在することが明らかになったことに基づき、それらの動脈硬化関連遺伝子多型セットを動脈硬化性疾患抵抗性因子として位置づけ、被験試料におけるこれらの特定のセットにかかる遺伝子多型を選択的に明らかにしたときに、はじめて、動脈硬化性疾患関連因子を顕在化させることができる。顕在化された動脈硬化性疾患抵抗性因子は、動脈硬化性疾患危険度判定の情報として、極めて価値が高いものである。

ここで、選択的に明らかにすることは、無数の遺伝子多型の組合せのうち特定のものを選択して明らかにすることである。

#### 【0226】

また、顕在化工程としては、単に、該複数の遺伝子多型の、組合せにかかる遺伝子型のセットを一体として明らかにすることのほか、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、動脈硬化関連遺伝子多型セットに該当するか否か（例えは0か1か）により、また、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、動脈硬化関連遺伝子多型セットに該当する場合に、動脈硬化関連遺伝子多型セットに固有の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な負の関連性を有する頻度のオッズ比により表すことも含まれる。また、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、動脈硬化性疾患遺伝子多型セットに該当する場合に、動脈硬化関連遺伝子多型セットに固有の頸動脈内膜中膜肥厚度増加抑制により表わすことも含まれ、該被験対象の遺伝子多型における動脈硬化関連遺伝子多型セットを顕在化できる方法であれば、特に制限は無い。

#### 【0227】

また、本発明に係る動脈硬化性疾患危険度顕在化方法は、

(1') 被験試料について検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセット、並びに頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットと照合する工程、及び

(2') (1') の結果に基づき、被験試料における動脈硬化性疾患抵抗性因子または感受性因子を顕在化させる工程を有するものである。

該工程を含む限りにおいて、他の付加的ないかなる工程を有していても本発明に含まれる。

#### 【0228】

上記危険度顕在化方法は、さらに、(3) 被験試料について顕在化された動脈硬化性疾患抵抗性因子と感受性因子との偏度を算出する工程も有するものとすることができる。上記顕在化方法において、好ましくは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型のセットは、表1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型又はそのセットであり、且つ頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットは、表1～9のいずれかに記載される正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも1つのセットである。

#### 【0229】

また、工程(1')に先立ち、(0') 被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有することもできる。

検出工程(0')は、表28に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる少なくとも3の遺伝子多型を対象とした検出工程とすることができる。

また、検出工程(0')は、表10及び表19記載の遺伝子多型、表11及び表20記載の遺伝子多型、表12及び表21記載の遺伝子多型、表13及び表22記載の遺伝子多型、表14及び表23記載の遺伝子多型、表15及び表24記載の遺伝子多型、表16及

び表25記載の遺伝子多型、表17及び表26記載の遺伝子多型、または、表18及び表27記載の遺伝子多型の存在を検出する工程とすることができる。

また、検出工程（0'）は、上記本発明に係る動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、検体試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程とすることができる。

#### 【0230】

また、被験試料は、糖尿病であって心筋梗塞病歴がない被験者の生体試料と設定することができる。

#### 【0231】

本発明においては、多数の母集団における解析により、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な負及び正の関連性を有する複数の遺伝子多型のセットが存在を明らかにし、更にそれらをそれぞれ動脈硬化性疾患抵抗性因子及び動脈硬化性疾患感受性因子として位置づけ、被験試料におけるこれらの特定のセットにかかる遺伝子多型を組合させて扱ったときに、はじめて、動脈硬化性疾患危険度を顕在化させることができることが見出された。

#### 【0232】

顕在化された動脈硬化性疾患抵抗性因子及び感受性因子の組合せは、動脈硬化性疾患危険度判定の情報として、極めて価値が高いものである。

#### 【0233】

顕在化工程としては、単に、該複数の遺伝子多型の、組合せにかかる遺伝子型のセットを一体として明らかにすることのほか、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、動脈硬化関連遺伝子多型セットに該当するか否か（例えば0か1か）により、また、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、動脈硬化関連遺伝子多型セットに該当する場合に、動脈硬化関連遺伝子多型セットに固有の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な負または正の関連性を有する頻度のオッズ比により表すことも含まれる。また、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、動脈硬化性疾患遺伝子多型セットに該当する場合に、動脈硬化関連遺伝子多型セットに固有の頸動脈内膜中膜肥厚度増加度または増加抑制度により表わすことも含まれ、該被験対象の遺伝子多型における動脈硬化関連遺伝子多型セットを顕在化できる方法であれば、特に制限は無い。

#### 【0234】

上記危険度の顕在化方法は、高い精度で結果を得られるものであって、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%となる結果を得るもののが好ましい。

#### 【0235】

より具体的には、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が両者をあわせて30%以上及び被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致しない割合が両者をあわせて30%となる結果を得るもののが好ましい。

#### 【0236】

(遺伝子マーカー)

本発明の遺伝子マーカーは、負（抵抗性）の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子多型を含んでなるものである。具体的には、表1～表9のいずれかに記載の負の遺伝子多型セットのうちから選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含むものである。

該遺伝子マーカーは、動脈硬化性疾患抵抗性の遺伝子多型検出用遺伝子マーカーとして好適に用いることができる。

#### 【0237】

また、本発明の遺伝子マーカーは、負の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子多型、及び正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子多型を含む遺伝子マーカーである。具体的には、表1～9のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型、及び正の遺伝子多型またはそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型またはそのセットを構成する遺伝子多型を含む遺伝子マーカーである。

該遺伝子マーカーは、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型または感受性遺伝子多型検出用遺伝子マーカーとして好適に用いることができる。

また、動脈硬化性疾患の判定や測定のための遺伝子マーカーなどとしても用いることができる。

#### 【0238】

##### （遺伝子多型分析用キット）

本発明の遺伝子多型分析用キットは、負の遺伝子多型又はそのセットから選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含んでなるものである。

好ましくは、表1～9のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含んでなるものである。

該分析用キットは、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型を検出する分析用キットとして好適に用いることができる。

#### 【0239】

また、本発明の遺伝子多型分析用キットは、負の遺伝子多型又はそのセットから選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子、並びに正の遺伝子多型又はそのセットから選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子をそれぞれ特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含んでなるものである。

好ましくは、表1～9のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子並びに正の遺伝子多型又はそのセットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを構成する遺伝子をそれぞれ特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含んでなるものである。

該分析用キットは、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型または感受性遺伝子多型を検出する分析用キットとして、好適に用いることができる。

#### 【0240】

本発明の遺伝子多型分析用キットは、上記のようなプライマー対あるいは核酸プローブを含んでなるものであれば、本発明の目的を損なわない範囲で、他の核酸又は試薬等を適宜含んでいてもよい。

表1～9のいずれかに記載の負の遺伝子多型セット群又は正の遺伝子多型又はそのセット群から選択される少なくとも一の遺伝子多型又はそのセットを検出するためには、該遺伝子多型セットにかかる遺伝子多型から選択された少なくとも2個の遺伝子多型の遺伝子

多型検出用プライマーおよびプローブのいずれかを有することが必要である。

一つの遺伝子多型について遺伝子多型検出用プライマーを含み、他の遺伝子多型について遺伝子多型検出用プローブを含むようなものであっても、前記遺伝子多型を分析できる限り、本発明の遺伝子多型分析用キットに含まれる。

遺伝子多型の検出は上記遺伝子多型検出工程で記載したいずれの方法をも用いることができるが、PCRを用いるhybrid gene法、TaqMan法、インベーダー法や、遺伝子多型を有する遺伝子に特異的にハイブリダイズする核酸プローブを用いるASP-PCR法などを好適に用いることができる。

したがって、遺伝子多型分析用キットには、これらの遺伝子多系を検出する工程に用いるプライマーおよびプローブの少なくともいずれかが含まれる必要がある。遺伝子多型を検出するためのPCR法においては、もっとも3'側に遺伝子多型の核酸を配置するのが一般的であるが、Allele Specific Primer (ASP)-PCR法のように、3'末端側から2番目に遺伝子多型を有するプライマーを配置する方法などのように、遺伝子多型をプライマーのどの領域に置くか、また、検出する遺伝子以外にどのような核酸配列を入れるかなどプライマーのデザインには、遺伝子多型を識別できる限りとくに制限はない。プローブのデザインにおいても同様に、遺伝子多型を識別できる限りその配列に制限なく、用いることができる。

なお、遺伝子多型分析用キットにて検出される遺伝子多型セットは、表1～表9に記載のものであればどれでもよいが、3つ以上の遺伝子多型を含むグループは、危険度検出の感度を高めるので好ましい。

#### 【0241】

本発明の分析用キットにおいては、特に、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも0.2mm以上厚い場合を動脈硬化疾患例と定義し、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果が得られるようなものである遺伝子多型分析用キットが、危険性の予測の精度が優れる点において、好ましい。

。

#### 【0242】

より具体的には、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が両者をあわせて30%以上及び被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致しない割合が両者をあわせて30%以下となる結果が得られるものが好ましい。

#### 【0243】

##### (動脈硬化性疾患危険度判定装置)

本発明に係る動脈硬化性疾患危険度判定装置は、コンピューターを利用した動脈硬化性疾患危険度判定装置であって、複数の遺伝子多型又はそのセットが、遺伝子多型又はそのセットと頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との正及び負の関連性に基づいて、それぞれ動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性として一覧化された動脈硬化性疾患危険度データーブルと、

入力された、被験試料の遺伝子多型又はそのセットと、前記動脈硬化性疾患危険度データーブルにおける複数の遺伝子多型又はそのセットとを照合し、一致する遺伝子多型又はそのセットがある場合に、該遺伝子多型又はそのセットについて各々動脈硬化性疾患感受

性及び動脈硬化性疾患抵抗性の別を検出する 1 又は複数の検出手段、及び検出された動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性の別に基づいて、被験試料の遺伝子多型の組合せについて動脈硬化性疾患感受性または動脈硬化性疾患抵抗性に対する偏度を計算する手段を有することを特徴とするものである。

本発明の装置は、上記手段を有するものである限り、必要に応じて、他の手段を適宜追加した装置とすることができる。

#### 【0244】

また、前記複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化性疾患感受性とが対応して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比を対応させたものとすることができる。また、前記複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化性疾患感受性とが対応して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加を対応させたものとすることができる。

ここで、前記頸動脈内膜中膜複合体肥厚との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比が一定以上である遺伝子多型又はそのセット、および、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセット、の少なくともいずれかとすることができます。ここで、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセットとは、特定の S N P を有するひと（の集団）の肥厚度が正常なひと（の集団）の肥厚度に対して、平均値で見たときに有意に大きい又は小さい場合を意味する。

#### 【0245】

また、前記複数の遺伝子多型のセットと動脈硬化性疾患抵抗性とが対応して一覧化された動脈硬化性疾患危険度データテーブルは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲以下の頻度のオッズ比を対応させたものとすることができる。また、前記複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加抑制を対応させたものとすることができる。

#### 【0246】

また、本発明の動脈硬化性疾患危険度判定装置は、動脈硬化性疾患の危険因子となる環境因子の情報を入力することによりさらに正確な動脈硬化性疾患危険度判定を行うものとすることができます。

具体的には、上記動脈硬化性疾患危険度判定装置において、環境因子の有無または数値と、動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性とがそれぞれ対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルと、

入力された、被験対象の環境因子の有無または数値と、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける環境因子の有無または数値とを照合し、該環境因子の有無または数値に対応する動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性から、該動脈硬化危険度を検出する検出手段をさらに有するものとすることができます。

#### 【0247】

また、本発明の動脈硬化性疾患危険度判定装置は、前記検出手段から検出された頸動脈危険度および複数の前記抽出手段から抽出された頸動脈危険度の加算値が、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増分として表されている場合には、入力された、被験対象の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度をそのまま使用して、それらの加算値に基づき動脈硬化性疾患危険度を判定することもできる。

具体的には、上記動脈硬化性疾患危険度判定装置において、頸動脈内膜中膜複合体肥厚

度と、動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性とがそれぞれ対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルと、

入力された、被験者の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける頸動脈内膜中膜複合体肥厚度とを照合し、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に対応する動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性から、該動脈硬化危険度を検出する検出手段とを、さらに有するものとすることができる。

#### 【0248】

また、本発明の動脈硬化性疾患危険度判定装置は、被験対象の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度を測定して前記頸動脈内膜中膜複合体肥厚度を前記コンピューターに供給する血管膜圧測定手段をさらに含むことができる。該血管膜圧測定手段としては、コンピューターとは別の血管膜圧測定装置や、血管膜圧測定装置と解析用コンピューターを組合せた装置などが用いられる。該血管膜圧測定装置は、公知の血管膜圧測定装置から目的にあわせて適宜選択することができ、前記血管膜圧測定手段にコンピューターが含まれる場合には、前記血管膜圧測定手段のコンピューターと、データテーブルの記憶および危険度検出のための前記コンピューターが一体となっていてもよい。

具体的には、上記動脈硬化性疾患危険度判定装置において、被験者の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度を測定して、前記頸動脈内膜中膜複合体肥厚度を前記コンピューターに供給する血管膜圧測定手段を含めることができる。

#### 【0249】

また、本発明の装置は、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも0.2mm厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる結果を得ることができるもののが好ましい。

#### 【0250】

より具体的には、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が両者をあわせて30%以上及び被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致しない割合が両者をあわせて30%以下となる結果を得ができるものが好ましい。

#### 【0251】

##### (動脈硬化性疾患危険度判定プログラム)

本発明の動脈硬化性疾患危険度判定プログラムは、複数の遺伝子多型又はそのセットが、遺伝子多型又はそのセットと頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との正及び負の関連性に基づいて、それぞれ動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性として一覧化された動脈硬化危険度データテーブルをコンピューターに記憶させ、

該コンピューターを、入力された、被験試料の遺伝子多型又はそのセットと、前記動脈硬化危険度データテーブルにおける複数の遺伝子多型又はそのセットとを照合し、一致する遺伝子多型又はそのセットがある場合に、該遺伝子多型又はそのセットについて各々動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性の別を検出する検出手段として機能させることを特徴とする。該機能を有するものである限り、他の公知の機能を適宜追加したものであってもよい。また、本発明の目的を損なわない範囲で、該機能を適宜修正したものも本発明に含まれる。

#### 【0252】

複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化感受性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比を対応させたものとすることができる。

また、複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化感受性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加を対応させたものとすることができる。

ここで、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比が一定以上である遺伝子多型又はそのセット、および、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセットの、少なくともいずれかとすることができる。ここで、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセットとは、特定のS N P を有するひと（の集団）の肥厚度が正常なひと（の集団）の肥厚度に対して、平均値で見たときに有意に大きい又は小さい場合を意味する。

#### 【0253】

また、複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲以下の頻度のオッズ比を対応させたものとすることができる。

また、複数の遺伝子多型又はそのセットと動脈硬化抵抗性とが対応して一覧化された動脈硬化危険度データテーブルは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加抑制を対応させたものとすることができる。

#### 【0254】

本発明のプログラムにより、高い精度で動脈硬化性疾患危険度を判定することが可能になる。

特に、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも0.2mm以上厚い場合を動脈硬化疾患例と定義し、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下であるものが、危険度判定の精度に優れる点で好ましい。

#### 【0255】

より具体的には、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が両者をあわせて30%以上及び被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致しない割合が両者をあわせて30%以下であるものが好ましい。

。

#### 【0256】

##### 実施例

以下、本発明の実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

#### 【0257】

<解析手順>

### 1. Case (疾患発症群), Control (疾患未発症群) の選択

動脈硬化性疾患例において、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) の肥厚が同年代の健常群に比べ、0.2 mm以上肥厚しているものを発症例、それ以外を未発症例とした。被験試料からの遺伝子多型の検出は以下のように行った。例としてACE遺伝子の挿入遺伝子多型の場合を用いて説明する。

#### 【0258】

##### (1) ACE遺伝子断片增幅用プライマーの合成

パーキンエルマー社DNAシンセサイザー392型を用いて、ホスホアミダイト法にて、ヒトACE遺伝子の配列と相同な配列を有するプライマー1 (CTGGAGACCA CTCCCACCT TTCT) およびヒトACE遺伝子の配列と相補的な配列を有する配列 (プライマー2: GATGTGGCCA TCACATTCTG CAGAT) を合成した。プライマー2は5'側にビオチンを連結している。合成はマニュアルに従い、各種オリゴヌクレオチドの脱保護はアンモニア水で55℃、一夜実施した。オリゴヌクレオチドの精製はパーキンエルマー社OPCカラムにて実施した。

#### 【0259】

##### (2) リンカーアームを有するオリゴヌクレオチドの合成

パーキンエルマー社DNAシンセサイザー392型を用いて、ホスホアミダイト法にて、ヒトACE遺伝子の配列と相補的な配列を有する、5'末端にリンカーアームを有するオリゴヌクレオチド (Iプローブ: TTACAGGCGT GATACAGTCA C) およびヒトACE遺伝子の配列と相補的な配列を有する5'末端にリンカーアームを有するオリゴヌクレオチド (Dプローブ: GCCTATACAG TCACITTTAT GTG) を合成した。

この際、特表昭60-500717号公報に開示された合成法により、デオキシリジンから化学合成により調製した、5位にリンカーアームを有するウリジンを上記オリゴヌクレオチドに導入した。合成されたリンカーオリゴヌクレオチドはアンモニア水で50℃、一夜脱保護処理を施した後、パーキンエルマー社OPCカラムにて実施した。

#### 【0260】

##### (3) プローブオリゴヌクレオチドのマイクロタイタープレートへの結合

上記(2)で合成したプローブオリゴヌクレオチドについて、そのリンカーアームを介して、マイクロタイタープレート内面へ結合した。オリゴヌクレオチドを50 mM硼酸緩衝液 (pH 10)、100 mM MgCl<sub>2</sub>の溶液に0.05 pmol/μlになるように希釈し、マイクロタイタープレート (MicroFLUOR B; ダイナテック社) に各100 μlずつ分注し、15時間程度室温に放置することで、リンカーオリゴヌクレオチドをマイクロタイタープレート内面に結合させた。その後、0.1 pmol dNTP、0.5% PV P、5×SSCに置換して、非特異反応を抑えるためのプロッキングを室温で2時間程度行った。最後に1×SSCで洗浄して乾燥させた。

#### 【0261】

##### (4) PCR法によるヒトACE遺伝子断片の増幅

ヒト白血球より抽出したDNA溶液をサンプルとして使用して、下記試薬を添加して、下記条件によりヒトACE遺伝子断片を増幅した。

<試薬>以下の試薬を含む25 μl溶液を調製した。

プライマー1 10 pmol  
 プライマー2 10 pmol  
 ×10緩衝液 2.5 μl  
 2 mM dNTP 2.5 μl  
 Tth DNAポリメラーゼ 1 U  
 抽出DNA溶液 100 ng

<増幅条件>

94℃・2分  
 94℃・1分、65℃・2分、75℃・1.5分 (35サイクル)

#### 【0262】

##### (5) マイクロタイタープレート中のハイブリダイゼーション

(4) の增幅反応液を10倍に希釈し、0.3N NaOH中で增幅反応液中の増幅されたDNAを変性させ、各サンプルごとに増幅反応液20μlを200mMクエン酸-リシン酸緩衝液(pH 6.0)、2% SDS、750mM NaCl、0.1% NaN<sub>3</sub>の溶液100μlに加えて、上記(3)の捕捉プローブが結合したマイクロタイタープレートに投入した。蒸発を防ぐため流動パラフィンを重層し、55℃で30分間振盪させた。これによって、増幅されたヒトACE遺伝子断片が、固定化されたプローブによって特異的にマイクロタイタープレートに捕捉される。

次に、2×SSC (pH 7.0)、1% SDSに置換し同様に蒸発を防ぐため、流動パラフィンを重層し、55℃で20分間振盪させた。その後、アルカリフォスファターゼを標識したストレプトアビジン(DAKO製D0396)を50mMトリス-塩酸緩衝液(pH 7.5)、1% BSAの溶液で2000倍に希釈した溶液100μlと置換し、37℃で15分間振盪させた。これによって、捕捉されたDNAのビオチンにアルカリ性ホスファターゼ標識したストレプトアビジンが特異的に結合した。250μlの50mMトリス-塩酸緩衝液(pH 7.5)、0.025% Tween20溶液で3回洗浄後、アルカリ性ホスファターゼの発光基質であるジオキセタン化合物(商品名:Lumiphos480; Lumigen社)50μlを注入し、37℃で15分間保温後に暗室中でホトンカウンター(浜松ホトニクス社)で発光量を測定した。

これらの工程はすべて、DNAプローブ自動測定システム(日本臨床検査自動化学会会誌第20巻、第728頁(1995年)を参照)により自動で行われ、所要時間は約2.5時間であった。

### 【0263】

#### (6) ヒトACE遺伝子挿入多型測定検討結果

上記(4)にて増幅し、(5)にて検出された結果からACE遺伝子多型を検討する。I signalはIプローブと反応した増幅核酸断片の検出シグナル、D signalはDプローブと反応した核酸断片の検出シグナルとし、各プローブで得られたシグナルの比の対数をとることにより塩基多型が同定できる。すなわち、シグナルの比の対数が0.0以上のものはI型(挿入)のホモ遺伝子型、-1.0以下はD型(欠失)のホモ遺伝子型、-1.0~0.0の間がI型とD型のヘテロ遺伝子型と同定できる。

### 【0264】

#### 2. SNPの多重解析

##### 2-1 genotype

各SNPのgenotypeを以下の1~4で表した。

たとえば、ACE遺伝子のようにI/Dで表される遺伝子多型は、

- 1 : I I (Iのホモ接合体)
- 2 : I I + I / D (Iアリールを有するもの)
- 3 : I / D + D D (Dアリールを有するもの)
- 4 : D D (Dのホモ接合体)

とした。

### 【0265】

#### 2-2 検定

Odds比: SNPのgenotypeがCaseあるいはControlに偏る比率を意味する。

Odds比が2ならば、Caseでのgenotypeの存在頻度がControlの2倍であることを示す。

Kai値: SNPのgenotypeがCaseあるいはControlに偏る統計学的な優位性を意味する。Kai値が3.8以上ならばP<0.05となる。

Kai 5.024 → p<0.025

Kai 6.635 → p<0.01

Kai 10.827 → p<0.001

Kai値とOdds比の違いは、Odds比は存在頻度に依存しないが、Kai値は、存在頻度が高いとOdds比が低くても高くなることがある点にある。例えば、Caseに1

%、Controlに0.5%にみられるA多型と、Caseに2%、Controlに1%みられるB多型では同じOdds比でもKa i値はB多型の方が高くなる。

### 【0266】

#### 2-3 疾患感受性、疾患抵抗性多型の抽出

Odds比>2.0、Ka i値>3.8以上を選択条件とし、各SNPの1-4の多型毎にOdds比、Ka i値を計算し、SNPの各多型の疾患感受性（CaseのOdds比>2.0）、疾患抵抗性（ControlのOdds比>2.0）を抽出した。

### 【0267】

#### 2-4 SNPの多重解析

99SNPから任意に2SNPを選択し、

2つのSNPの1-4の各多型のすべての組み合わせ毎にCase、ControlのOdds比、Ka i値を求めた。

（2つのSNPで $4 \times 4 = 16$ 通り、 $99 \times 98 \times 16 / 2$ 通り）。

この特定のSNPの組合せをSSNP（Synergetic SNP）と称することにする。

### 【0268】

#### 2-5 有意なSSNPの抽出

（1）SSNPをKa i値の高い順にならべる。

（たとえば10個のSSNPをソートする）

（2）各SSNPで説明可能なCase、Control群を抽出する。

1番目のSSNPで、症例番号5, 10, 15, 20, 28と5名説明可能とする。

2番目のSSNPで、症例番号5, 6, 30と3名説明可能とする。

5番目のSSNPで、症例番号5, 10, 15と3名説明可能とする。

1番目のSSNPを説明SSNPに採用し、2番目以下のSSNPでしか説明できない症例を計算する。

例えば、2番目のSSNPでは、症例番号6、30が1番目のSSNPで説明不能であるため、説明SSNPとする。

5番目のSSNPでは、すべての症例が1番目のSSNPで説明可能となるため、採用されない。

このようにして、2-4で求めたSSNPから説明SSNPを抽出する。

### 【0269】

#### 2-6 無効なSNP多型の棄却

2-5で求めた説明SSNP群（たとえば10個とする）に含まれるSNPの多型の頻度（%）を計算する。

1番目SSNP (ACE-I I と MTHFRのT T)

2番目SSNP (ACE-I I と eNOSのCアリール)

3番目SSNP (ACE-Iアリール と eNOSのCアリール) とすると、

ACE-I I 3.5%

ACE-Iアリール 0.5%

となるとすると、ACE-I Iのみ採用し、ACE-Iアリールは棄却する。

（I I多型か、Iアリールどちらか、頻度の高い方がより重要と考える）

### 【0270】

#### 2-7 SSNPの再評価

2-4で求めたSSNP群で、2-6で棄却されたSNPの多型を含むSSNPを抽出し、これらSSNPを棄却する。のこりのSSNP群で再度2-5、2-6を行い、最終的な説明SSNP、説明SNP多型を抽出する。

### 【0271】

#### 2-8 説明SSNPによる、sensitivity, false positiveの計算

上述の如く、動脈硬化性疾患の感受性説明SSNP、抵抗性説明SSNPを抽出する。各症例が有する感受性説明SSNP、抵抗性説明SSNPの個数を計算し、その多寡により疾患発症、未発症を決定する。

Case (発症群) , Control (非発症群) で、感受性説明SSNP、抵抗性説明SSNPで発症、未発症を推定し、Sensitivity率、false positive 率を計算する。

【0272】

Sensitivity率 (正答率) とは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも 0.2 mm 厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合を意味する。

【0273】

false positive 率 (誤答率) とは、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも少なくとも 0.2 mm 厚い場合を動脈硬化疾患例、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例それぞれが動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致しない割合を意味する。

【0274】

＜解析結果＞

解析結果を図1及び表31に示す。

【0275】

【表31】

	感受性+抵抗性		感受性		抵抗性	
	誤答率	正答率	誤答率	正答率	誤答率	正答率
Odds2	22.8	73.9	76.9	91.8	56.8	87.2
Odds3	15.5	63.4	33.3	70.9	25.9	66.7
Odds4	10.6	61.9	20.5	68.9	15.8	56.9
Odds5	6.6	52.4	9.7	54.9	10.1	51.8
Odds6	4.9	47.8	6.2	47.6	9.4	51.3
Odds7	3.5	42.4	3.1	40.3	5.5	48.7
Odds8	2.8	37.2	2.6	35.2	3.9	43.1
Odds9	2.5	36.4	2.6	35.2	3.4	40.5
Odds10	2.1	34	1.5	32	3	39

図1において、□は感受性説明SSNPのみ、◇は抵抗性説明SSNPのみ、●は感受性説明SSNP及び抵抗性説明SSNPの両者で、推定したSensitivity率 (正答率) 、false positive 率 (誤答率) の計算値を示す。各プロットは、それぞれOdds比2～10で抽出した遺伝子多型のセットに基づく計算値を示す。

【0276】

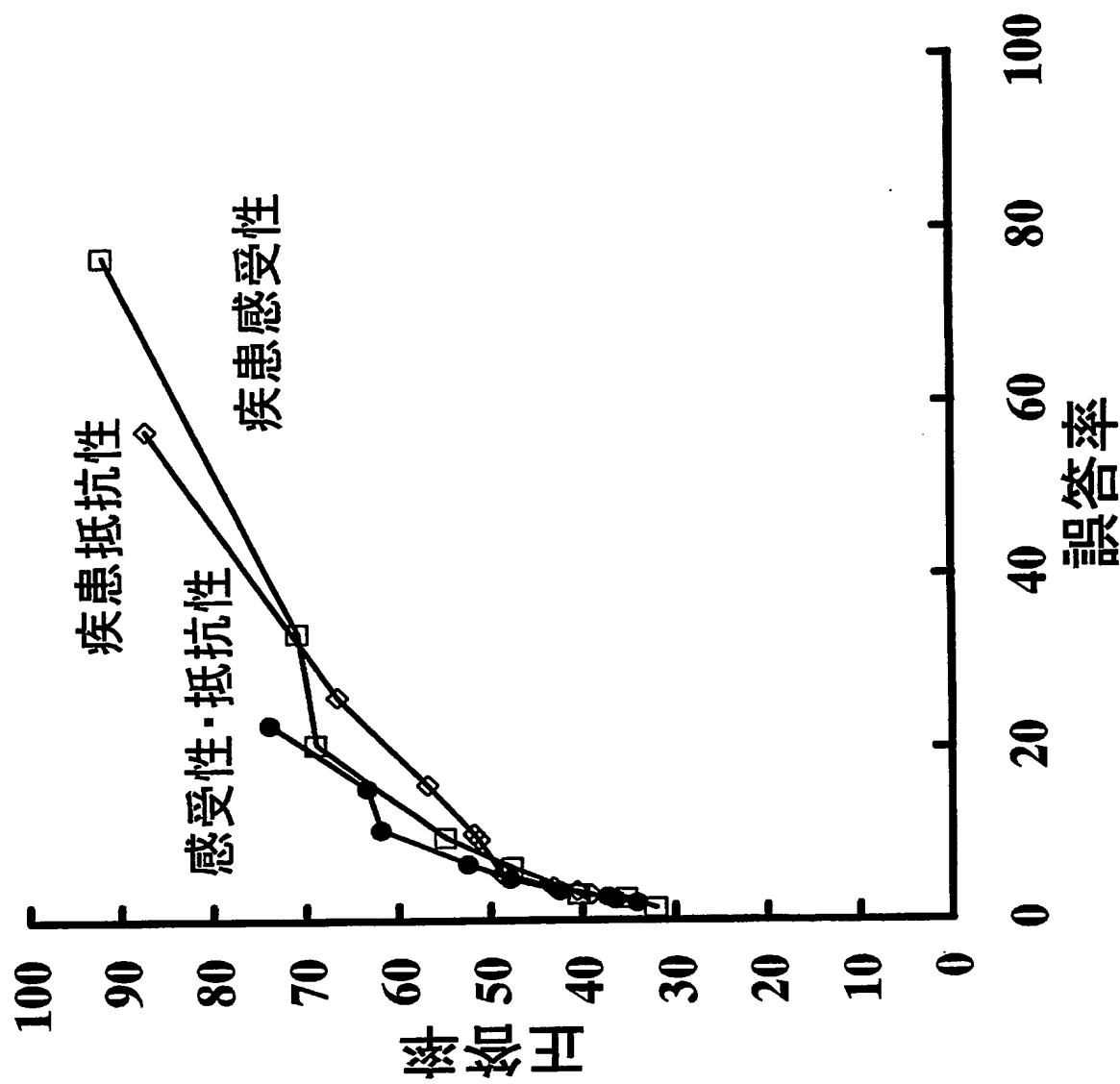
図1及び表31に示されるように、感受性説明SSNP及び抵抗性説明SSNPを共に用いて得られた値は、誤答率が著しく低下し、感受性説明SSNP及び抵抗性説明SSNPを共に用いて動脈硬化性疾患の評価を行うことにより、精度の高い判定が行えることが明らかになった。

【図面の簡単な説明】

【0277】

【図1】感受性説明SSNP、抵抗性説明SSNPを用いて、動脈硬化性疾患の発症例及び未発症例の判定を行った結果を示す図面である。図1において、□は感受性説明SSNPのみ、◇は抵抗性説明SSNPのみ、●は感受性説明SSNP及び抵抗性説明SSNPの両者で、推定したSensitivity率 (正答率) 、false positive 率 (誤答率) の計算値を示す。各

プロットは、それぞれO d d s 比2～10で抽出した遺伝子多型の組合せによる計算値を示す。

【書類名】 図面  
【図1】

【書類名】要約書

【要約】

【課題】動脈硬化性疾患の発症しやすさや、進行しやすさ等を動脈硬化性疾患危険度として正確に判定でき、動脈硬化の予防および治療に利用できる動脈硬化性疾患危険度判定方法、該危険度の判定等に用いられる、遺伝子多型分析用キットおよび動脈硬化性疾患危険度判定装置等を提供すること。

【解決手段】負（抵抗性）の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ、並びに、被験試料について検出された遺伝子多型を頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットと照合する工程を有する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

【選択図】図1

特願 2003-355716

出願人履歴情報

識別番号 [801000061]

1. 変更年月日 2001年 9月13日

[変更理由]

住所  
氏名

新規登録

大阪府大阪市中央区本町橋2番5号 マイドームおおさか内  
財団法人大阪産業振興機構